



УНИВЕРЗИТЕТ,, ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ,, – ШТИП

Факултет за медицински науки

Втор циклус на студии

Специјалистички студии – Дипломиран стручен лаборант по медицинска лабораториска дијагностика, специјализиран за трансфузионист

“АНАЛИЗА НА КЛИНИЧКИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ И КОМПЛИКАЦИИТЕ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО β -ТАЛАСЕМИЈА ВО СТРУМИЧКИОТ РЕГИОН”

-Специјалистички труд-

Силвана Синокаповска

Штип, 2016

Силвана Синокаповска

**“АНАЛИЗА НА КЛИНИЧКИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ И КОМПЛИКАЦИИТЕ КАЈ
ПАЦИЕНТИ СО β -ТАЛАСЕМИЈА ВО СТРУМИЧКИОТ РЕГИОН”**

Универзитет „Гоце Делчев” - Штип

Комисија за оцена и одбрана

Ментор: Проф. Цена Димова

Член 1: Проф. Д-р Ѓорги Шуманов

Член 2: Проф. Д-р Биљана Ѓоргеска

Датум на одбрана:

Датум на промоција:

АНАЛИЗА НА КЛИНИЧКИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ И КОМПЛИКАЦИИТЕ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО β -ТАЛАСЕМИЈА ВО СТРУМИЧКИОТ РЕГИОН

Апстракт

Светската здравствена организација проценува дека околу 2,9% од населението во светот се носители на генски дефекти кои доведуваат до наследни анемии. Наследните анемии се генетски условени состојби кои резултираат со недоволна синтеза на хемоглобин или пак синтеза на абнормален хемоглобин во еритроцитите. Хемоглобинот е изграден од два алфа (α) и два бета (β) глобински ланци па во зависност од тоа кои гени се афектирани се разликуваат α -таласемија - намалена или отсутна продукција на α -глобински ланци и β -таласемија - намалена или отсутна продукција на β -глобински ланци.

Во состав на Истражувачкиот Центар за Генетско Инженерство и Биотехнологија (ИЦГИБ) функционира и Националната референтна лабораторија за хемоглобинопатии, основана во 1970 година каде во текот на изминатите 40 години се испитувани повеќе од 30.000 индивидуи од нашата држава. Анализите покажале дека просечната застапеност на β -таласемија во Македонија е 2,6%, на α -таласемија е 1,5%, на делта- β -таласемија е 0,2%, додека застапеноста на Швајцарскиот тип на наследна перзистентност на фетален хемоглобин (HbF) е 0,3%.

Целта на овој специјалистички труд е да ја прикаже распространетоста, односно присутноста на одреден вид таласемии во Струмичкиот регион на Р.Македонија, компликациите кои се јавуваат, како и дијагнозата и третманот на оваа наследна болест.

Материјалот за изработка на испитувачкиот дел беа здравствените картони на пациентите кај кои има дијагностицирано таласемија од било кој тип. Во истражувањето вклучени се 29 пациенти. Евидентирани се 16 пациенти со β -таласемија минор, 2 пациенти со β таласемија интермедија и 8 пациенти со β таласемија мајор и 3 пациенти со α -таласемија.

Методологијата која е применета за изработка на овој специјалистички труд е аналитички пристап и историско-дескриптивен метод.

Од резултатите добиени при испитувањето се заклучува дека присуството на β -таласемијата е повисоко во однос на α -таласемијата.

Клучни зборови: анемија, наследност, карактеристики, параметри, застапеност.

ANALYSIS OF CLINICAL FEATURES AND COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH BETA-THALASSEMIA IN THE REGION OF STRUMICA

Abstract

World Health Organization estimates that about 2.9% of the world population are carriers of the gene defects that lead to hereditary anemia. The hereditary anemias are genetically-conditioned conditions that result in low hemoglobin synthesis or synthesis of an abnormal hemoglobin in red blood cells. Hemoglobin is composed of two α (alpha) and two β (beta) globin chains and depending on which genes are affected vary alpha thalassemia - reduced or absent production of α -globin chain and beta-thalassemia - reduced or absent production β -globin chains.

Within Research Center for Genetic Engineering and Biotechnology (RCGEB) is operating national reference laboratory for hemoglobinopathies, founded in 1970, where over the past 40 years examined more than 30,000 individuals from our country. The analysis revealed that the average frequency of beta-thalassemia in Macedonia is 2.6%, of alpha thalassemia is 1.5%, delta-beta-thalassemia is 0.2%, while the share of Swiss type of hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH) is 0.3%.

The purpose behind this specialist work is to display the distribution, the presence of different kinds of thalassemia in the region of Strumica in the Republic of Macedonia, the complications which have appeared, as well as the diagnosis and treatment of this hereditary disease.

The material being used for this investigation were the medical records of patients who were diagnosed with thalassemia of any type. This medical research included 29 different patients. A total of 16 patients were diagnosed with β -thalassemia minor, only 2 patients with β -thalassemia intermedia and 8 patients with β -thalassemia major.

An analytical approach and historical descriptive method were the methodology being used to complete this specialist work.

From the results, which were obtained during this research, we can conclude, that the presence of β -thalassemia is higher than the α -thalassemia.

Keywords: anemia, heredity, features, parameters, representation.

Содржина

1. ВОВЕД.....	9
2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА.....	11
2.1. Дефиниција и општи карактеристики.....	11
2.2. Историја.....	12
2.3. Епидемиологија	13
2.3.1. Епидемиологија на таласемиите во Европа.....	15
2.3.2. Епидемиологија на таласемиите во Македонија.....	15
2.4. Начин на наследување.....	16
2.4.1. Генетски мутации кај β -таласемиите.....	17
2.4.2. Структура и експресија на хуманите хемоглобини.....	19
2.5. Патофизиологија на хемоглобинопатиите.....	21
2.5.1. Патофизиологија на β -таласемиите.....	21
2.5.2. Механизам на анемијата кај таласемиите.....	22
2.5.3. Хиперкоагулобилност.....	24
2.6. Клинички карактеристики на таласемиите.....	26
2.6.1. Таласемија мајор.....	26
2.6.1.1. Хетерозиготи за β -таласемија.....	26
2.6.1.2. Лабораториски карактеристики.....	27
2.6.1.3. Компликации и причини за смрт.....	28
2.6.1.3.1. Хиперспленизам.....	32
2.6.1.3.2. Таложeње на железото.....	32
2.6.1.3.3. Кардиоваскуларни компликации.....	33
2.6.1.3.4. Ендокрина дисфункција.....	34
2.6.1.4. Прогноза	34

2.6.2. Таласемија интермедија.....	34
2.6.3. Таласемија минор.....	36
2.6.4. Алфа-таласемија.....	36
2.7. Современи трендови во дијагностиката и терапијата на таласемиите.....	37
2.7.1. Состојбата во Македонија.....	37
3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	40
4. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКА РАБОТА.....	41
4.1. Обработка на податоците.....	42
4.2. Популација и примерок.....	43
4.3. Организација и тек на истражувањето.....	43
5. РЕЗУЛТАТИ.....	44
5.1. Полова и старосна распределба на испитаниците.....	44
5.2. Пациенти со таласемии.....	45
5.3. Демографија на пациентите со таласемии.....	46
5.4. Семејна историја на наследност на таласемијата.....	48
5.5. Лабораториски наоди при последната контрола.....	50
5.6. Примена на терапија.....	55
5.7. Коморбидитети и компликации.....	56
6. ДИСКУСИЈА.....	57
6.1. Терапија и превенција на таласемични синдроми.....	59
6.2. Дентален третман кај пациентите со таласемија.....	60
6.3. Споредба на резултатите од овој специјалистички труд со резултати од истражувања од други држави.....	60
7. ЗАКЛУЧОК.....	63
8. ПРИЛОГ.....	64
9. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА.....	69

1. ВОВЕД

Таласемиите и таласемиските синдроми се наследни болести кои се карактеризираат со пореметување во синтезата на еден или повеќе полипептидни ланци на глобинот. Тие во суштина се анемии со пореметување во синтезата на глобинските ланци и се од квантитативна природа, каде што синтетизираниите ланци на хемоглобинот се со нормална структура, но се создаваат во неадекватна количина.

Во светски рамки, 15 милиони луѓе имаат клиничка манифестација на таласемија. Ова потврдува дека таласемиите се меѓу најчестите генетски пореметувања кај луѓето, пореметувања кои се среќаваат помеѓу сите етнички групи и во скоро секоја земја во светот.

Одредени видови на таласемија се почести во одредени делови од светот. β -таласемија е многу почесто изразена во медитеранските земји, како Грција, Италија и Шпанија. Многу медитерански острови, како што се Кипар, Сардинија и Малта, имаат значително висока зачестеност на тешка β -таласемија, што во овие региони претставува голем здравствен проблем. β -таласемијата е, исто така, доста застапена и во Северна Африка, Блискиот Исток и источна Европа. Наспроти тоа, α -таласемијата е честа за југоисточна Азија, Блискиот Исток и Африка.

Таласемиите се наследни, а нивни носители може да бидат едниот или двајцата родители. Оваа наследна болест е предизвикана од страна на тежок дефицит во хемоглобинот A_1 , поради што коскената срцевина синтетизира хемоглобин A_2 и Hb F за да ја надомести потребата во еритроцитите. Меѓутоа, таквата состојба доведува до развој на тешка анемија.

Клиничката слика кај пациентите е многу различна, од асимптоматска хипохромија и микроцитоза, до тешка анемија која е смртноста и пред раѓање или во раното детство, доколку не се лекува.

Поради тоа што болеста е наследна, обликот се одредува според тоа дали двајцата родители се носители на болеста или не. врз основа на ова, направена е поделба на таласемиите:

- α -таласемија е хомозитоген облик која не создава инклузии во еритроцитите. Овој облик на хемоглобин има голема потреба за кислород, поради што не го предава на ткивата. Болеста се изразува во вид на хидропс на фетусот кој умира интраутерино пред раѓање.
- β -таласемија која се карактеризира со продукција на α ланци кои ја надминуваат продукцијата на β ланци, при што β ланците се насобираат и преципитираат во прекурсорите на еритроцитите, кои ја менуваат пропустливоста на еритроцитната мембрана и доведуваат до негово лизирање. Постои компензаторна хиперплазија на црвената лоза во коскената срцевина. Поради хиперметаболизмот доаѓа до заостанување во растот и до појава на скелетни деформитети.
- Синдромот на β -таласемија вклучува хетерозиготи за β -таласемија кај кои постои блага, клинички безначајна анемија (таласемија минор) и хомозиготи за β -таласемија (*thalassemia major* и *thalassemia intermedia*) кај кои поради дефекти во обата глобин гени се јавува изразен анемичен синдром.
- Хомозиготите за β -таласемија се делат на две групи врз основа на потребите од трансфузии. Пациентите со *thalassemia major* (Cooley-ева анемија) се целосно зависни од трансфузии на еритроцити, за разлика од пациенти со *thalassemia intermedia*, кај кои нивото на хемоглобинот се одржува над 6 g/dl без трансфузии. Ова ниво на хемоглобин е доволно за релативно нормален развој и раст, и повеќето од овие индивидуи доживуваат адултна возраст.

Најсигурен начин за дијагноза на таласемијата од било кој облика е молекуларната дијагностика со што се овозможува воспоставување на дијагноза уште од најрана возраст. Со тоа се овозможува благовремена терапија за поправање на клиничката слика, текот и прогнозата на болеста. Сето ова го овозможуваат современите методи на молекуларната генетика, како анализи засновани на PCR-методологија (ARMS и ASO хибридизација), DGGE, SSCP и секвенцирање. Следењето на генетските маркери во семејството овозможува пренатална дијагностика за оваа болест и намалување на бројот на заболени од тешки облици на таласемија.

Кога станува збор за диференцијална дијагноза, особено треба да се обрне внимание доколку пациентот покажува акутен облик на анемија, хроничен облик на анемија, фетален хидропс, недостаток на пируват киназа и интермедијален облик на таласемија.

Терапијата на таласемиите е со ограничен опсег и лекувањето на таласемијата е само од потпомогната природа. Покрај тоа, во третманот може да биде вклучена и спеленктомија (отстранување на слезената), постапка која е индицирана кај болни со изразена секвестрација на еритроцитите во слезената и може да доведе до ублажување на клиничките симптоми и знаци на болеста. Може да се примени и терапија за хелирање на железото, која е задолжителна постапка. Ова се постигнува со субкутана администрација на десфероксиамин. За разлика од тешките облици, лесните облици на таласемија не е потребно да се лекуваат.

Поради тоа што болеста е наследна, за превенција е потребно генетичко советување на родителите, како и антенатална дијагностика.

2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

2.1. Дефиниција и општи карактеристики

Хемоглобинските нарушувања се наследни, генетски болести што ги содржат главно болеста на српестите клетки и таласемиите, кои се одговорни за високата стапка на родени заболени со генетска болест. Таласемиите се хетерогена група на хемоглобински нарушувања при кои производството на нормалниот хемоглобин е делумно или целосно нарушено како резултат на нарушената синтеза на една или повеќе глобински вериги.

Хемоглобинопатија е заеднички назив за група на наследни нарушувања на хемоглобинот, меѓу кои голем дел заземаат таласемиите и болеста на српеста анемија – дрепаноцитоза.

Хемоглобинопатиите се исклучително чести генетски нарушувања. Тие се првите генетски заболувања кај кои е утврдена молекуларната основа со методите на рекомбинантната DNK технологија, а добиените сознанија беа од извонредна полза во изучувањето на многу други паталогски состојби. Тие се најсликовит

пример за мултисистемска болест како последица на нарушена функција на еден единствен ген.

Таласемиите се хетерогена група на хемоглобински нарушувања при кои производството на нормалниот хемоглобин е делумно или целосно нарушено како резултат на нарушената синтеза на една или повеќе глобински вериги. Опишани и именувани се неколку типови на таласемија, а најчести се β , δ , и α –таласемија. Таласемијата е повеќе присутна во Медитеранскиот базен, Средниот Исток, Јужна и Источна Азија, Јужен Пацифик, Јужна Кина, со соопштени стапки за носителите со опсег од 2% до 25%. Хемоглобинските нарушувања се шират преку миграциите на населението од ендемските области до земјите каде што нивната застапеност кај домашното население била екстремно ниска.

Напредокот на третманот на таласемијата се постигнал откако била објаснета патофизиологијата на болеста, која што била и јасно разбрана од медицинските научници.

Таласемијата е херeditарна анемија која е резултат на дефект во продукцијата на хемоглобин.¹

β -таласемијата која е резултат на продукција на β -глобински ланци, резултира со нарушувања на повеќе органи и значаен морбидитет и морталитет. Овие пациенти имаат потреба од комплексна доживотна медицинска грижа, поради што здравствениот систем треба да поседува ресурси за да овозможи адекватен третман на овие пациенти.²

2.2. Историја

Првите описи на клиничката слика на хомозиготи за β -таласемија се дадени од Т.В. Cooley со сор. во Детроит 1925 и 1927 година. Тие соопштиле за неколку болни со анемија, зголемена слезина, чуден монголоиден изглед на лицето и зголемена осмотска резистенција на еритроцитите. Наредните години дадени се бројни описи на Cooley-еви анемии и станало очевидно дека првенствено се

¹ Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005 Sep15;353(11):1135-46.

² Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of β -thalassemia major in North America. Blood 2004;104:34-39

погодени лица по потекло од Медитеранот. Бројни описи од италијански автори се однесувале на благ степен на анемија со зголемена осмотска резистенција на еритроцитите. Таа состојба е наречена Болест на Rieti-Greppi-Micheli, што според денешните разбирања, соодветствува на разни облици на хетерозиготи за β -таласемија. Подоцна е докажано дека Cooley-ева анемија произлегува од хомозиготно наследување на синдромот Rietti-Greppi-Micheli, што се опишани од Caminopetnos во Грција и Angelini во Италија. Подоцна, истражувањата во Европа и САД дале опис на генетската основа на таласемијата.³

Со воведувањето на нови методи после 1960 година, одредувањето на синтезата на α - и β -глобински вериги и инклузивните телца во еритроидните клетки кај β -таласемија, се проширило познавање на основата и патофизиологијата на синдромот на таласемија.⁴

2.3. Епидемиологија

Таласемијата е меѓу најчестите генетски болести во светот; 4.83% од светската популација има варијации на глобинот, вклучително 1.67% кои се хетерозиготи за α -таласемија и β -таласемија. Така, може да се процени дека вкупната преваленца на лица кои се хомозиготи, или се комбинација на хетерозиготи со симптоми на глобинско нарушување, вклучително α -таласемија и β -таласемија, се околу 2.4 на 1000 раѓања, од кои 1.96 имаат српеста анемија, а 0.44 имаат таласемија.⁵

Иако генетските пореметувања на хемоглобинот се почести кај популацијата од Медитеранот, среден Исток, Африка и Југоисточна Азија, масовните миграции во последниот век во Европа и САД, допринесоа за зголемена честота на генетските крвни болести и во овие земји. Во табела 1 дадена е

³ Rich A. Studies on the Hemoglobin of Cooley's Anemia and Cooley's Trait. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1952;38(3):187-196

⁴ Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;14-34. Review

⁵ Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. Ann N Y Acad Sci 1998;850:251-259

процената за честотата на таласемиите, според податоците од Интернационалната организација за таласемија.⁶

Спрема Vichinsky, вкупниот број хетерозиготи за хемоглобинопатии е речиси четвртина од вкупното население на Земјата. Особено голем е процентот во Африка (44%)и во Азија (34%). Во Европа честотата е далеку помала и изнесува околу 1%.⁷ Застапеноста на видовите на таласемии е прикажана во табела 1.

Табела 1. Географска дистрибуција на таласемиите
Table 1. Geographical distribution of thalassemias

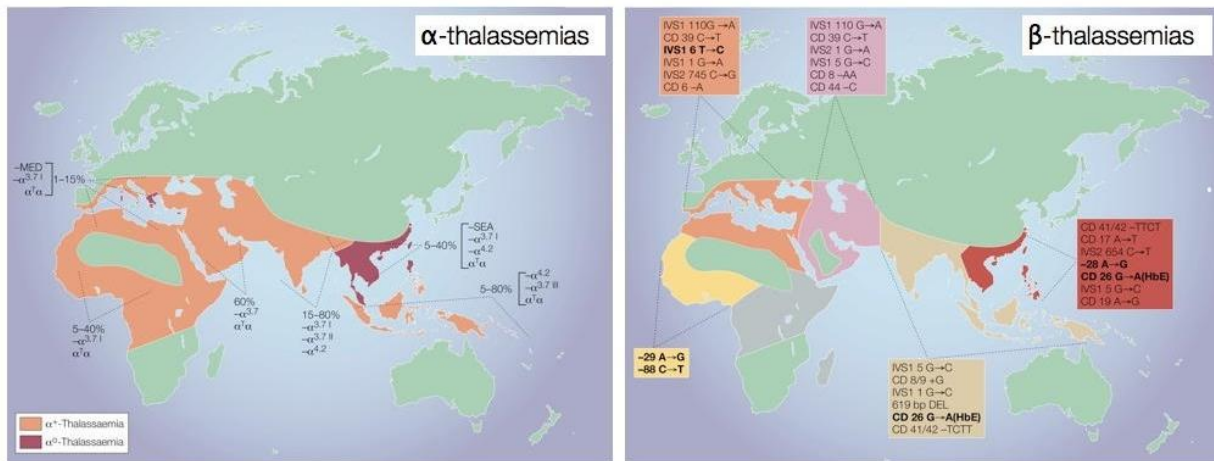
Регион	β -таласемија (%)	α -таласемија (%)
Америка	0-3	0-5
Источен Медитеран	2-18	1-60
Европа	0-19	6-12
Југоисточна Азија	0-11	5-40
Суб-Сахарска Африка	0-12	10-50
Западен Пацифик	0-13	2-60

Генетската база е одговорна за географските и етничките разлики во преваленцијата на хемоглобинопатиите (Слика 1). Се претпоставува дека маларијата одиграла селективна улога во ширењето на таласемискиот ген. Причина за оваа е зголемената отпорност на таласемија хетерозиготите спрема инфекцијата со маларија.⁸

⁶ Thalassemia International Organisation. Достапно на <http://www.thalassaemia.org.cy>

⁷ Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. Ann N Y Acad Sci.2005;1054:18-24. Review.

⁸ Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC, Gulbis B, Hopmeier P, Lena-Russo D, Romao L, Theodorsson E. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. Scand J Clin Lab Invest. 2007;67(1):39-69. Review



Слика 1. Географска дистрибуција на α и β таласемиите
Figure 1. Geographical distribution of α and β thalassemia

2.3.1. Епидемиологија на таласемиите во Европа

Распространетоста на таласемиите кај различни популации била предмет на бројни испитувања. Во јужна Италија, Сицилија и Грција, приближно 10% од населението се хетерозиготи за β -таласемија. На некои грчки острови и некои села во Сардинија зачестеноста расте до 20-30% .

Истражувањето на Ефремов со сор. за зачестеноста на хемоглобинопатиите на просторот на Поранешна Југославија (без Словенија), со анализа на 28.000 деца, во период од 25 години, покажало дека средната инциденца на β -таласемија изнесува 1.2%, од 2.9% во Македонија, до 0.8% во Хрватска.

Кај населението од Медитеранот, α -таласемија е поретко застапена во споредба со β -таласемија, со зачестеност околу 5% во Сардинија и Грција, а на Кипар околу 10%.

2.3.2. Епидемиологија на таласемиите во Македонија

На Балканот, после Грција, најголем број случаи се регистрирани во Македонија, околу 2%. Поголемиот број случаи се хетерозиготи за β -таласемија, релативно мал е бројот на Hb Lepore, потоа хетерозиготи за $\delta\beta$ -таласемија и HPFH, додека останатите форми на таласемија се застапени во многу мал број.

Според податоците од ИЦГИБ при МАНУ, каде функционира Националната референтна лабораторија за хемоглобинопатии, застапеноста на β -таласемија во

Македонија е 2,6%, на α -таласемија е 1,5%, на делта- β -таласемија е 0,2%, додека застапеноста на Швајцарскиот тип на наследна перзистентност на фетален хемоглобин (H_{PFH}) е 0,3%.⁹

Молекуларната карактеризација на испитуваниот материјал покажала дека во нашата земја најзастапени мутации кои доведуваат до β таласемија се: c.93-21G>A (IVS-I-110 G>A); c.92+1G>A (IVS-I-1 G>A); c.92+6T>C (IVS-I-6 T>C); c.118C>T (Cd 39 C>T) како и абнормалниот хемоглобин Hb Lepore-Boston-Washington (g.63632_71046del). За α таласемија најчесто се одговорни делециите: - α 3,7; g.15164_37864del22701 (- α 20,5); g.24664_41064del16401 (- α med).

2.4. Начини на наследување

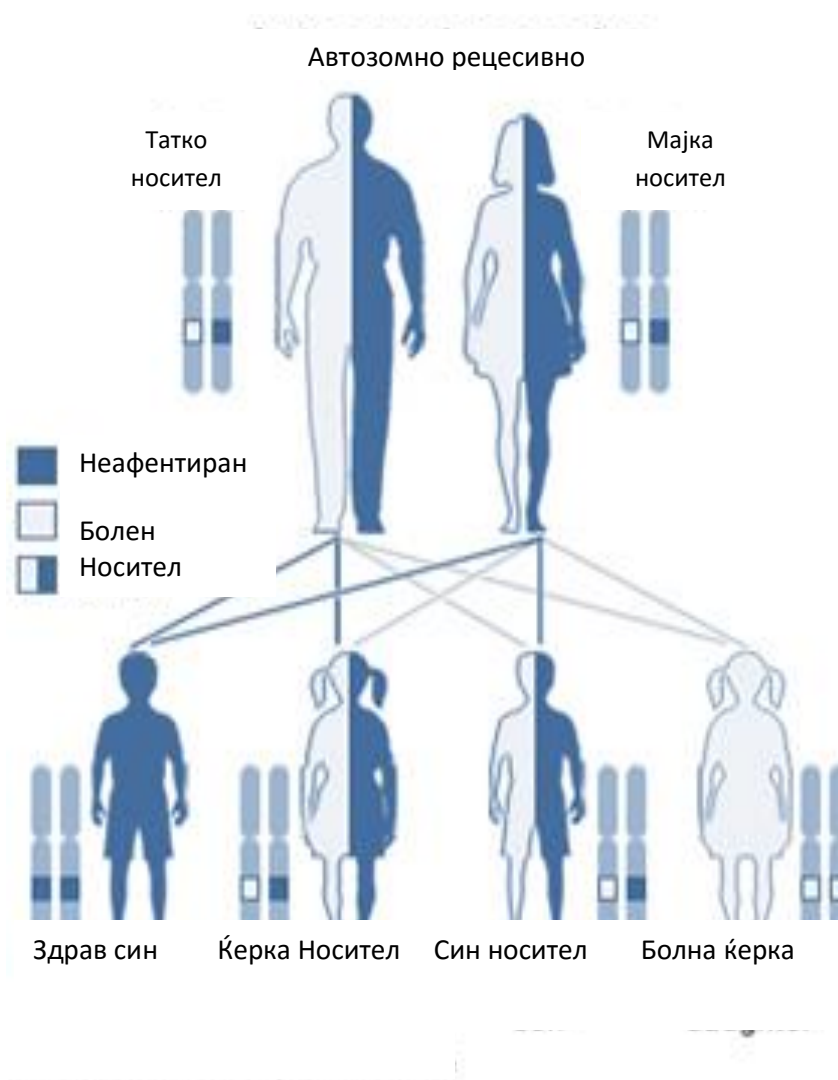
Сите таласемии имаат сличности во наследувањето. Анализите на фамилијарното стебло укажуваат дека овие нарушувања се наследуваат автосомно кон Mendel-овиот модел. (Слика 2).

Потомците од родители со таласемија, можат да бидат нормални, да имаат асимптоматски хетерозиготен облик “trait” или да бидат хомозиготи.

Таласемиите (како и дрепаноцитозата) можат да бидат сфатени како доминантни, ко-доминантни или рецесивни, зависно од техниките кои се употребени за анализа на фамилијарното стебло.¹⁰

⁹ Vichinsky EP, MacKlin EA, Waye JS, Lorey F, Olivieri NF. Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):e818-25.

¹⁰ Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun;86(6):480-7



Слика 2. Начин на наследување кај таласемиите
Figure 2. Inheritance in thalassaemias

2.4.1. Генетски мутации кај β -таласемија

Мутации во β – глобин генот кои комплетно ја попречуваат синтезата на глобин веригите се означуваат како β^0 мутации, односно β^0 алели, додека мутациите кои доведуваат само до смалена експресија на β – глобин генот се нарекуваат β^+ мутации.

Постојат два типа β -таласемија, кај едниот тип има делумно и вториот тип е со потполно отсуство во синтезата на β -глобин веригата, што ја одредува класификацијата на β -таласемија на β^+ и β^0 варијанти (+ означуваат создавање на генот, ° означува отсуство). Постојат најмалку два типа на β^+ таласемија; кај едниот

тип е многу намалена синтезата на β -глобин веригата, а кај другиот тип е помалку изразена.¹¹

Повеќето варијанти на β -таласемија се одликуваат со покачено количество на HbA2 кај хетерозиготите, околу 5% од вкупниот хемоглобин. Хомозиготите за β -таласемија имаат зголемено количество на фетусниот хемоглобин (HbF), 10-90 %. Хомозиготите за β^0 -таласемија во крвта имаат само HbF и HbA2. Хетерозиготи за β -таласемија имаат воглавно нормален или лесно зголемен HbF во однос на нормални возрасни индивидуи.¹² Се смета дека зголемувањето на HbF е резултат на зголемена компензаторна синтеза на γ -глобин верига поради недоволно создавање на β -глобин вериги.

Хетерозиготната состојба β +таласемија обично доведува до таласемија мајор, што не е секогаш случај, затоа што се работи за значајна клиничка хетерозиготност со различни молекулски пореметувања. Кај тешките медитерански форми β +таласемија, многу е низок степенот на синтеза на β -глобин веригата.

Кај повеќето случаи на β^0 -таласемија распространетоста на глобин гените покажува ненормалност со исклучок на поедини случаи кај кои постои делеција. Со техниката за хибридизација на гените cDNK/mRNK откриена е хетерозиготност во три вида: 1) не се открива β -глобинска mRNK; 2) значајна количина на изглед со потполна должина на нефункционална β -глобинска mRNK; 3) нормална градба на mRNK.¹³

Во некои случаи откриено е потполно отсуство на mRNK во ретикулоцитите, а истовремено е присутно значајно количество во клетките на коскената срцевина. Овие наоди укажуваат на многу нестабилна β -глобинска mRNK.¹⁴

¹¹ Modell B, Khan M, Darlison M, King A, Layton M, Old J, Petrou M, Varnavides L. A national register for surveillance of inherited disorders: beta thalassaemia in the United Kingdom. Bull World Health Organ. 2001;79(11):1006-13

¹² Olivieri NF, Muraca GM, O'Donnell A, Premawardhena A, Fisher C, Weatherall DJ. Studies in haemoglobin E beta-thalassaemia. Br J Haematol. 2008 May;141(3):388-97

¹³ Touhami I, Fattoum S, Bibi A, Siala H, Messaoud T, Koubaa D, Mankai R, Bartagi Le Gallais D. The epidemiology of abnormal hemoglobins in Mediterranean high-level athletes. Eur J Appl Physiol. 2010 Apr;108(6):1075-81.

¹⁴ Efremov GD. Hemoglobinopathies in Yugoslavia: an update. Hemoglobin. 1992;16(6):531-44.

2.4.2. Структура и експресија на хуманите хемоглобини

Хемоглобините се темелно изучувани и карактеризирани на клеточно, биохемиско и генетско ниво.

Сите хумани хемоглобини претставуваат тетрамери, составени од два идентични „ α - слични” глобин вериги и два идентични „ $\text{non } \alpha$ ” глобин вериги. Нивната продукција е ограничена во различни периоди на онтогенезата.¹⁵

Ембрионичните хемоглобини Hb Gower-I ($\zeta_2\varepsilon_2$), Hb Gower-II ($\alpha_2\varepsilon_2$) и Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) се продуцираат во жолчното кесе во текот на ембрионалниот живот. Од осмата до 28-та недела црниот дроб е главниот хематопоеетски орган. Во овој период главно се продуцира феталниот хемоглобин Hb F ($\alpha_2\gamma_2$), а започнува и продукција на адултните хемаглобини Hb A ($\alpha_2\beta_2$) и Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$). При раѓање Hb F сочинува околу 80% од вкупниот хемоглобин (остатокот отпаѓа на Hb A и Hb A₂), а до крајот на првата година од животот транзицијата е речиси комплетно завршена и се среќаваат оние вредности кои перзистираат во адултниот живот (Hb A=95-98 %, Hb A₂=2-3%, Hb F=0-2%).¹⁶

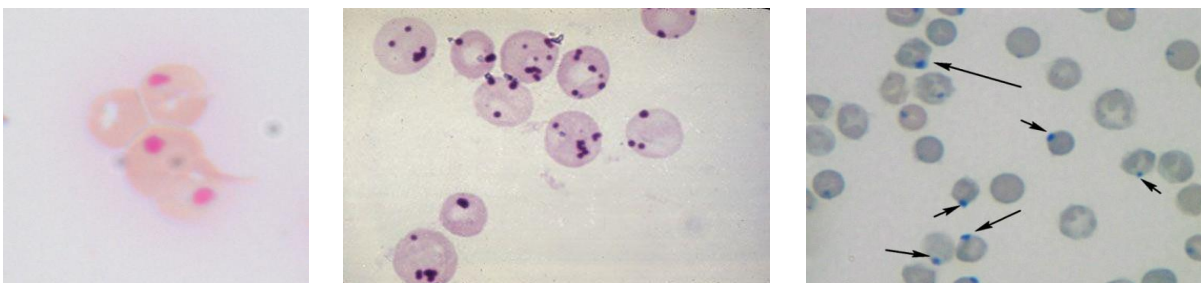
Гените кои ги кодираат глобинските вериги се сместени на два различни хромозоми. Гените за „ α -сличните” вериги (ζ , α_1 и α_2) се лоцирани на 16-тиот хромозом, а гените за „ $\text{non } \alpha$ ” веригите (ε , $\text{G}\gamma$, $\text{A}\gamma$, δ и β) се наоѓаат на 11-тиот хромозом. Редоследот на овие гени ја отсликува нивната развојна експресија. Постојат два гени за α вериги (α_1 и α_2) и два гени за γ вериги ($\text{G}\gamma$ и $\text{A}\gamma$). При тоа, „ α -сличните” глобин вериги се составени од 141 аминокиселини, додека „ $\text{non } \alpha$ ” веригите содржат 146 аминокиселини. Синтезата на α и β веригите е балансирана, така што во нормални услови постои подеднакво количество од обата типа.¹⁷

¹⁵ Efremov GD: Thalassemias and other hemoglobinopathies in the Republic of Macedonia. Hemoglobin, 31(1):1-15, 2007

¹⁶ Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 May 1;3(5):a011700.

¹⁷ Jarjour RA, Murad H, Moasses F, Al-Achkar W. Molecular update of β -thalassemia mutations in the Syrian population: identification of rare β -thalassemia mutations. Hemoglobin. 2014;38(4):272-6.

Ексцес на еден тип на глобин се среќава кај таласемичните синдроми поради намалена или отсутна продукција на другиот тип глобин. Вишокот вериги е нестабилен и преципитира на мембраната на еритроцитот (Heinz-ови телца, познати и како Heinz-Ehrlich - ови телца), со што ја оштетува клетката и го скратува нејзиниот животен век. (Слика 3).



Слика 3. Heinz-ови телца
Figure 3. Heinz bodies

Во структурата на хемоглобинот секоја глобинска верига врзува по една хем група. По еден молекул на кислород се врзува за секоја хем група преку централно поставениот атом на железо. Структурата на тетрамерниот хемоглобински молекул се менува со врзувањето на кислородот, а интерреакциите меѓу глобинските вериги овозможуваат последователно отпуштање на кислородот од четирите хем-групи за време на транспортот на еритроцитите од услови на артериски кислороден притисок (pO_2 100 mmHg).

Во услови на ткивен кислороден притисок (pO_2 40mmHg), сатурацијата на хемоглобинот со кислород се намалува од 100% на 75%. Ослободувањето на кислородот од хемоглобинот е олеснето со врзувањето на молекулот со 2,3-дифосфоглицерична киселина (2,3-DPG) која се продуцира во текот на гликолизата. Исто така, киселарН и врзувањето на јаглеродниот диоксид го намалуваат афинитетот на хемоглобинот за кислород. Промени во структурата на глобинските вериги исто така го менуваат афинитетот на хемоглобинот за кислород.¹⁸

¹⁸ Xie F, Ye L, Chang JC, Beyer AI, Wang J, Muench MO, Kan YW. Seamless genecorrection of β -thalassemia mutations in patient-specific iPSCs using CRISPR/Cas9 and piggyBac. Genome Res. 2014 Sep;24(9):1526-33.

2.5. Патофизиологија на хемоглобинопатиите

Хемоглобинопатиите се делат на абнормални хемоглобини и таласемии, во зависност од тоа дали генетскиот дефект доведува до продукција на абнормална структура и функција, или пак намалена/отсутна синтеза на глобинските вериги.¹⁹

Клинички сигнификантни синдроми настануваат единствено кај мутации во α и β – глобин гените. Иако денес се познати голем број такви мутации (преку 100 таласемични дефекти и преку 400 структурни варијанти), само мал дел се причина за сигнификантен морбидитет.²⁰

Примери за функционално значајни мутации се аминокиселински супституции кои ја нарушуваат солубилноста на хемоглобинот (на пример Hb S), супституции кои доведуваат до нестабилни хемоглобини (Hb Keln), или супституции кои го менуваат афинитетот на хемоглобинот за кислородот (Hb Kansas).

Мутациите кои предизвикуваат таласемичен синдром се делеции или нуклеотидни супституции кои доведуваат до намалена експресија на глобин гените или комплетно ја попречуваат синтезата на глобин веригите.²¹

2.5.1. Патофизиологија на β -таласемиите

Бета-таласемиите може да се резултат на повеќе од 200 мутации, поретко и на делеции. Клиничката хетерогеност на таласемиите е резултат на варијабилноста на генетските дефекти кои ја нарушуваат глобинската синтеза.

Генетската варијабилност на патолошкиот локус, често е недоволна за да се објаснат сите фенотипски манифестации кај пациенти со ист генотип. Разликата меѓу генотипот и фенотипот е особено изразена кај *thalassemia intermedia* и *hemoglobin E* таласемија. Тоа може да значи дека постојат генетски модификатори, кои за сега се неидентификувани. Така, во поново време е откриен еден α -хемоглобин стабилизирачки протеин, кој ги врзува и стабилизира слободните α -ланци. На тој начин ја блокира продукцијата на реактивни кислородни продукти и го

¹⁹ Peixeiro I, Silva AL, Romão L. Control of human beta-globin mRNA stability and its impact on beta-thalassemia phenotype. *Haematologica*. 2011 Jun;96(6):905-13.

²⁰ Shulman RG. Spectroscopic contributions to the understanding of hemoglobin function: implications for structural biology. *IUBMB Life*. 2001 Jun;51(6):351-7.

²¹ Sagar CS, Kumar R, Sharma DC, Kishor P. DNA damage: beta zero versus beta plus thalassemia. *Ann Hum Biol*. 2014 Dec 26:1-4.

намалува оксидативното оштетување на еритроцитите. Се смета дека овој протеин ја модулира клиничката слика кај β -таласемиите.²²

2.5.2. Механизам на анемијата кај таласемиите

Хемолизата и неефикасната еритропоеза се причина за анемијата кај таласемиите. Степенот на овие два патолошки процеса се разликува кај различните видови таласемија. На овие патофизиолошки процеси се придружува и хиперкоагулабилноста, со сите нејзини последици.

Коскената срж на пациентите со таласемија содржи 5-6 пати поголем број еритроидни прекурзори, во споредба со коскената срж на здрави лица. Во исто време, за 15 пати е поголем бројот на апоптотични клетки. Брзата апоптоза, најважниот фактор на неефикасна еритропоеза, е предизвикана од депозицијата на вишокот на α -ланци во еритроидните прекурзори. Иако точниот механизам не е познат, се смета дека во овој процес се инволвирани “смртните сигнали” (death-receptor-mediated pathway), со вклучување на Fas-лигандите. Кај нормалната еритропоеза, апоптотичните механизми имаат регулаторна функција и се неопходни за нормална еритроидна матурација.²³

Основен недостаток кај хомозиготи за β -таласемија е делумно или потполно изостанување во создавањето на β –глобин веригите, што резултира со нарушен однос на α/β , со зголемено количеството на нормално создадените α -вериги. Вишокот на α -вериги не е способен да формира тетрамер во хемоглобинот, се таложи во прекурзорите на еритроцитите во коскената срж, што доведува до пречки во созревањето на еритробластите, интрамедуларно разорување и неефективна еритроцитопоеза.²⁴

Механизмот на оштетување на таласемиските еритроцити е сложен. Најважна причина е механичкото оштетување во коскената срж и во крвта, особено

²² Waseem F, Khemomal KA, Sajid R. Antioxidant status in beta thalassemia major: a single-center study. Indian J Pathol Microbiol. 2011 Oct-Dec;54(4):761-3.

²³ Obaid JM, Abo El-Nazar SY, Ghanem AM, El-Hadidi AS, Mersal BH. Expression of CD55 on red blood cells of β -thalassemia patients. Hemoglobin. 2014;38(5):339-44.

²⁴ Marongiu MF, Porcu S, Poddie D, Drabek D, De Wit T, Cao A, Ristaldi MS. Different switching patterns of β -thalassaemic mutations at the proximal and distal CACCC box of the human HBB (β -globin) gene. Br J Haematol. 2015 Aug 7.

при транзитирањето во слезената и моноцитомакрофагниот систем. Според тоа анемијата е резултат на комбинација на неефективната еритропоеза и хемолизата.²⁵

Кај хомозиготите, тешката анемија стимулира зголемено создавање на еритропоетин што доведува до експанзија на еритроидната маса, што резултира со деформација на коските.

Некои зрели претходници на еритроцитите ја задржуваат способноста да синтетизираат γ -глобин вериги кај возрасните индивидуи. γ - веригите се соединуваат со слободните α -вериги намалувајќи ја клеточната инклузија. Синтезата на γ -глобин веригите и создавањето на HbF во различен степен во претходниците на еритроцитите, не е доволна да го надополни недостатокот на HbA, односно створените γ -вериги не се доволни да ги врзат вишокот на α -глобин вериги. Иако HbF се синтетизира во мали количини, тој претставува главен дел од хемоглобинот кај хомозиготите за β -таласемија.²⁶

Прогресивното зголемување на слезената доведува до хемодилуциска анемија, зголемен волумен на плазмата и скратување на векот на еритроцитите. Многу еритроцити задржани во слезината се разорени или вратени во крвотокот. Заради тоа постои упадливо голем број инклузии после отстранувањето на слезената.

Хомозиготната $\delta\beta$ -таласемија е релативно благо пореметување, анемијата е лесна до умерена, нешто поизразена во споредба со анемијата кај хетерозиготи за β -таласемија. Синтезата на δ - и β - глобин веригите изостанува во споредба со синтезата на γ -глобин веригите, така што нерамнотежата на α /не- α глобин веригите е ниска. Неефективната еритроцитопоеза е слабо изразена, исто како и хемолизата.

²⁵ Wajcman H, Labie D, Schapira G. Two new hemoglobin variants with deletion. Hemoglobin tours: Thr 87 (F 3) deleted and hemoglobin St Antoine: Gly-Leu 74-75(E 18-19 deleted. Consequences for oxygen affinity and protein stability. BiochimBiophys Acta. 1973 Feb 21;295(2):495-504.

²⁶ Brillet T, Baudin-Creuzat V, Vasseur C, Domingues-Hamdi E, Kiger L, Wajcman H, Pissard S, Marden MC. Alpha-hemoglobin stabilizing protein (AHSP), a kinetic scheme of the action of a human mutant, AHSPV56G. J Biol Chem. 2010 Jun 4;285(23):17986-92.

Кај синдромот на Hb Lepore, патогенезата на анемијата е слична како и кај β -таласемијата, а резултатот е неефективна еритроцитопоеза и скратен век на еритроцитите.²⁷

2.5.3. Хиперкоагулабилност

Тромбоемболијата, артериска и венска, не е ретка кај пациентите со таласемија, особено кај оние со спленектомија и оние со ретки трансфузии. Кај овие пациенти постојат абнормални вредности на факторите на коагулација и нивните инхибитори, што резултира со една хронична состојба на хиперкоагулабилност. Од таа причина овие пациенти имаат зголемен ризик за тромбоемболични настани.²⁸

Механизмите на хемолиза и хиперкоагулабилност кај таласемиите се прикажани на Слика 4. Оксидацијата на α -, β - или γ -ланците води кон формирање на хемихроми, кои се причина за хемолизата. Бидејќи α -ланците се дисоцираат во мономери полесно од β -ланците, со што се објаснува зошто β -таласемијата е клинички потешка од α -таласемијата. Преципитатите од β -ланци формираат инклузии познати како Heinz-ови телца.

Хемихромите се врзуваат на различни компоненти од мембраната на еритроцитите, како што се protein band 3, protein 4.1, ankyrin и spectrin.²⁹

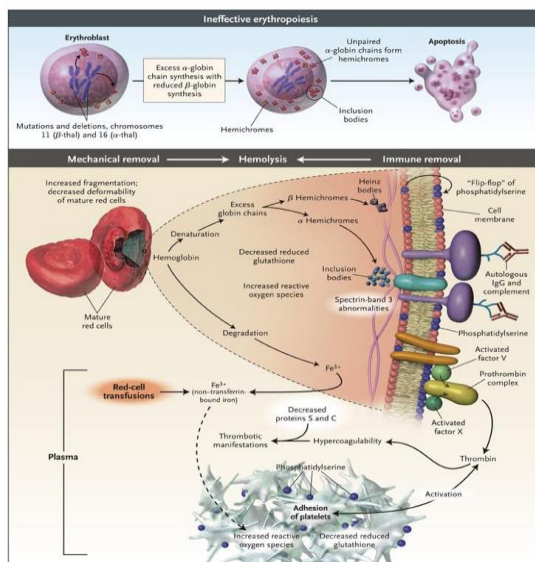
После преципитацијата на хемихромите, хемот се дезинтегрира и се ослободува токсично железо, кое не е врзано за трансферин. Ова резултира со слободно железо кое ги забрзува реактивните оксидативни процеси. Оксидацијата која е последица на железото ја оштетува мембраната и доведува до формирање на антигени како phosphatidylserine.

²⁷ Torino AB, Gilberti Mde F, da Costa E, de Lima GA, Grotto HZ. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as indicative of iron deficiency in patients with anemia of chronic disease. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015 Mar-Apr;37(2):77-81.

²⁸ Guo L, Kausar A, Old JM, Henderson SJ, Gallienne AE. Characterization of Hb Lepore variants in the UK population. Hemoglobin. 2015;39(1):58-61.

²⁹ Taher AT, Otrock ZK, Uthman I, Cappellini MD. Thalassemia and hypercoagulability. Blood Rev. 2008 Sep;22(5):283-92.

Таласемичните еритроцити стануваат ригидни и деформирани, склони кон агрегација. Phosphatidylserine е исто така инволвиран во активацијата на системот на коагулација.³⁰



Слика 4. Механизам на хемолизата и хиперкоагулабилноста кај таласемиите.
Figure 4. Mechanism of hemolysis and hypercoagulability in thalassemias

Нарушувањата на еритроцитната мембрана исто така придонесуваат за оваа хиперкоагулабилност. Мембранските липиди ги активираат тромбоцитни активатори. Кај таласемијата настанува и директно оштетување на ендотелот преку експресија на анјонски фосфолипиди како phosphatidylserine.³¹

Хомозиготите за β – таласемија се делат на две групи врз основа на потребите од трансфузии. Пациентите со thalassemia major (Cooley-ева анемија) се целосно зависни од трансфузии, за разлика од пациенти со thalassemia intermedia, кај кои хемоглобинот се одржува над 6g/dl без трансфузии. Ова ниво на хемоглобин е доволно за релативно нормален развој и раст и повеќето од одвие индивидуи доживуваат адултна возраст.³²

³⁰ Advani R, Sorenson S, Shinar E, Lande W, Rachmilewitz E, Schrier SL. Characterization and comparison of the red blood cell membrane damage in severe human alpha- and beta-thalassemia. Blood. 1992 Feb 15; 79(4):1058-63.

³¹ Fucharoen S, Ketvichit P, Pootrakul P, Siritanaratkul N, Piankijagum A, Wasi P. Clinical manifestation of beta-thalassemia/hemoglobin E disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2000 Nov-Dec; 22(6):552-7.

³² Vrettou C, Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, Metaxotou-Mavrommati A, Basiakos I, Maragoudaki E, Stamoulakatou A, Papassotiriou I, Kattamis C. Molecular studies of beta-thalassemia heterozygotes with raised Hb F levels. Hemoglobin. 2000 Aug; 24(3):203-20.

2.6. Клинички карактеристики на таласемиите

2.6.1. Таласемија мајор

При раѓањето сите пациенти со таласемија мајор имаат нормални хематолошки параметри бидејќи синтезата на γ – глобин веригите не е засегната, односно постои адекватно ниво на Hb F. Меѓутоа во текот на транзицијата во синтезата на хемоглобинот (од Hb F во Hb A), дефицитот на β – глобин станува евидентен. Меѓу 6 и 9- месечна возраст се јавува изразена анемија придружена со бледило, слаб раст, неадекватно хранење и значајна хепатоспленомегалија. Хемоглобинот се движи меѓу 3 и 6 g/dl, а во периферната размаска се уочуваат типични промени на еритроцитите во смисла на микроцитоза, хипохромија и фрагментираност.³³

Испитувањето на родителите и наодот за абнормалности карактеристични за β – таласемија хетерозиготи ја помагаат дијагнозата. Хемоглобинолошките анализи кај новороденото покажуваат намален или отсутен Hb A и покачено количество Hb A₂ (3-10%) и Hb F (преку 80%).

Дијагнозата може да се потврди со биосинтетски испитувања кои ќе покажат дефицит во синтезата на β – глобин, или преку молекуларни испитувања кои ќе го утврдат точниот генски дефект.

2.6.1.1. Хетерозиготи за β -таласемија

Хетерозиготите се без симптоми, со блага анемија и претставуваат хомогена група, клинички и хематолошки. Кај повеќето болни не е можно да се одвојат хетерозиготи β^0 и β^+ таласемија и затоа се опишуваат заедно. Бидејќи повеќето случаи се без симптоми, тие се дијагностицираат при испитувањето на една фамилија, во текот на интеркурентни болести, во рамките на популациските испитувања, а понекогаш благиот степен на анемија е повод за нивно откривање. Една честа клиничка појава е рефрактарна анемија за време на бременоста.³⁴

³³ Tadmouri GO, Yüksel L, Başak AN. HbS/beta(del)-thalassemia associated with high levels of hemoglobins A₂ and F in a Turkish family. Am J Hematol. 1998 Sep;59(1):83-6.

³⁴ Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. Clin Chem. 2000 Aug;46(8 Pt 2):1284-90. Review.

Во литературата се спомнува симптоматологијата за хетерозиготи за β -таласемија : замор, малаксаност, холелитијаза, блага супфебрилност. Многу од болните погрешно се лекуваат со препарати од железо. Забележано е дека понекогаш се јавуваат болки под левиот ребрен лак, најверојатно поради периспленизам.

Физичкиот наод е различен кај различни раси. Анемијата е по изразена кај болните во средоземната област отколку кај африканските пациенти. Хемоглобинот варира обично меѓу 9-11 g/dl, еритроцитите најчесто се мали, слабо хемоглобинизирани, MCH 20-22 pg, MCV 50-70 fl. При популациски испитувања, индексите посебно се употребуваат за откривање на хетерозиготите, како носители на таласемија. Недостатокот на фолна киселина се јавува за време на бременоста. Бројот на еритроцитите е релативно висок, така да понекогаш се помислува на права полицитемија ако само индексите се земаат во обзир.

Испитувањето на составот на хемоглобинот покажува покачување на HbA₂, варира од 4-6% во просек околу 5 %, а HbF е значајно покачен кај половина од случаевите.

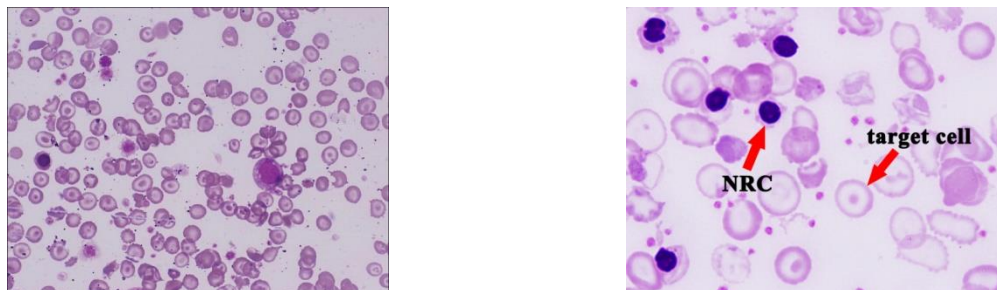
β -таласемија со нормални вредности на HbA₂ се одликува со отсуство на хематолошки промени кај хетерозиготите и може да се докаже само со испитување на глобинските вериги. Овој вид се нарекува “нема” или “тивка” (silent) β -таласемија. Таквите хомозиготни состојби пронајдени се во Турција, со благо таласемиско пореметување со 20% HbF и покачен HbA₂.³⁵

2.6.1.2. Лабораториски карактеристики

Еритроцитите се микроцитни и хипохромни со изразено скратен живот во циркулацијата. Хемоглобинот се движи меѓу 3 и 6 g/dl, а во периферната размаска се воочуваат типични промени на еритроцитите во смисла на микроцитоза, хипохромија и фрагментираност. (Слика 5).

³⁵ Abolhasani Foroughi A, Ghaffari H, Haghpanah S, Nazeri M, Ghaffari R, Bardestani M, Karimi M. Comparative study of radiographic and laboratory findings between Beta thalassemia major and Beta thalassemia intermedia patients with and without treatment by hydroxyurea. Iran Red Crescent Med J. 2015 Feb;17(2):e23607.

Хомозиготите за β -таласемија се делат на две групи врз основа на потребите од трансфузии. Пациентите со *thalassemia major* (Cooley-ева анемија) се целосно зависни од трансфузии на еритроцити, за разлика од пациенти со *thalassemia intermedia*.



Слика 5. Периферна размаска од болан со таласемија прикажана во две зголемување
Figure 5. Peripheral smear of patient with thalassemia on two pictures

Испитувањето на родителите и наодот за абнормалности карактеристични за β – таласемија хетерозиготи ја олеснуваат дијагнозата. Хемоглобинолошките анализи кај новороденото покажуваат намален или отсутен Hb A и покачено количество Hb A₂ (3-10%) и Hb F (преку 80%).

Дијагнозата може да се потврди со биосинтетски испитувања кои ќе покажат дефицит во синтезата на β – глобин, или преку молекуларни испитувања кои ќе го утврдат точниот генетски дефект.³⁶

2.6.1.3.Компликации и причини за смрт

Текот на болеста зависи од тоа дали децата се придржуваат на програмата за трансфузии на крв.

Анемијата стимулира зголемена продукција на еритропоетин, што доведува до изразена пролиферација на еритроидната лоза. Експандираната еритроидна маса резултира во остеопороза и ризик за настанување на патолошки фрактури. Исто така присутни се и карактеристични деформитети на черепот и на коските на лицето, максиларна протрузија и појава на екстра-медуларна хематопоеза (Слика 6).

³⁶ Sakran W, Levin C, Kenes Y, Colodner R, Koren A. Clinical spectrum of serious bacterial infections among splenectomized patients with hemoglobinopathies in Israel: a 37-year follow-up study. *Infection*. 2012 Feb;40(1):35-9.

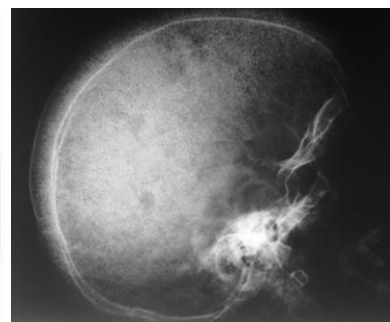
Неадекватно трансфундирани деца развиваат типична слика на Cooley-ева анемија. Телесниот раст заостанува, формирањето на голема глава и прекумерно развиени коски на лицето даваат „монголоиден“ изглед. Истовремено се јавува карактеристичен радиолошки изглед на черепот, долгите коски и рацете. Проширени се диплои со изглед на „накострешена коса“, чипкаст изглед на трабекуларната градба на долгите коски и фалангите и можни големи деформации на скелетот. Црниот дроб и слезената се зголемени, а се јавува и пигментација на кожата.³⁷



*Билатерално јасно
ограничени маси на
екстрамедуларна
хематопоеза*



*Медуларна експанзија,
истенчување на кортексот и
ангулација на метакарпалните
коски*



*Типични радиографски
промени на черепот.*

*Слика 6. Екстрамедуларна еритропоеза – радиографски промени
Figure 6. Extramedullary erythropoiesis - radiographic changes*

Клиничкиот тек се одликува со тешка анемија и чести компликации. Склоноста кон инфекции е честа причина за смрт. Често доаѓа до недостаток на фолна киселина поради хипертрофија на коскената срж.

Кај редовно трансфундирани деца (на 3-4 недели) нивото на хемоглобинот може да се одржува на вредности над 10g/dl, што овозможува релативно нормален раст и развој. Меѓутоа, големото количество железо кое се внесува преку трансфузиите и прекумерната абсорпција на железото од гастроинтестиналниот

³⁷ Porter JB, Garbowski M. The pathophysiology of transfusional iron overload. Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Aug;28(4):683-701, vi

тракт (што настанува како физиолошки одговор на анемијата), доведуваат до прекумерна акумулација на железото во ткивата, односно до секундарна хемохроматоза. Црниот дроб, ендокрините жлезди и особено срцето се органите кои се најмногу оштетени од преоптоварувањето со железо.³⁸

Кај пациенти кои се соодветно трансфундирани растот главно е нормален до возраст од 10-12 години (Сл.7). Потоа обично настанува заостанување во растот кое е придружено со примарен хипогонадизам.



Слика 7. Таласемија мајор
Figure 7. Talasemia major

По 15-тата година се јавуваат додатни компликации како diabetes mellitus, хипотиреоидизам и поретко хипопаратиреоидизам. Спленомегалија е вообичаен наод и често доведува до хиперспленизам кој се манифестира со зголемени потреби од трансфузии, леукопенија и тромбоцитопенија. Во овие случаи се практикува спленектомија, која поради зголемениот постоперативен ризик од сепса со енкапсуларни микроорганизми не се практикува пред 4-годишна возраст.

³⁸ Yang G, Liu R, Peng P, Long L, Zhang X, Yang W, Tan S, Pan H, Long X, He T, Anderson L, Lai Y. How early can myocardial iron overload occur in betathalassemia major? PLoS One. 2014 Jan22;9(1):e85379.

Спленектомираните пациенти треба да добијат анти-пневмококна вакцина и евентуално пеницилинска профилакса.³⁹

Срцевото оштетување кај пациенти со β – таласемија мајор се манифестира во вид на перикардитис, конгестивна срцева слабост и срцеви аритмии. Овие компликации се главните причини за краткиот животен век на пациенти со β – таласемија мајор, кој во просек изнесува 17-25 години. Прогнозата е подобрена со примената на хелаторот на железо дефероксамин кој го отстранува вишокот на железо и во случај на употреба уште од раното детство значително ја забавува појавата на срцево заболување.

Анемијата е понекогаш тешка, со хемоглобин од 2-3 g/dl. Еритроцитите се хипохромни во вид на мета (target cells), со анизопоикилоцитоза.

По отстранување на слезината се јавуваат макроцити и мали деформирани микроцити. Покачувањето на ретикулоцити е умерено. Во крвта редовно се јавуваат еритробласти, посебно после спленектомија кога можат да достигнат високи вредности. Во коскената срж, се открива хиперплазија на еритроцитната лоза со морфолошки ненормалности на еритробластите. Кај некои случаи се наоѓаат и „прстенести“ сидеробласти. Испитувањата на ферикинетиката покажуваат изразено неефективна еритроцитопоеза. Одредувањето на должината на животот на еритроцитите открива еритроцити со многу скратен век. Кај некои еритроцити кои содржат релативно висока количина фетусен хемоглобин, утврден е подолг живот на еритроцитите.

Зголемената количина на HbF (10-90%) ги одликува хомозиготите за β -таласемија. Кај некои случаи се запазува потполно отсуство HbA, што претставува типичен наод за β^0 -таласемија. HbA₂ кај хомозиготи за β -таласемија може да биде намален, нормален или покачен. Распоредот на HbF и HbA₂ во еритроцитите и наодот во крвта може да послужи како показател на степенот на нивната синтеза.

³⁹ Jankulovski N, Antovic S, Kuzmanovska B, Mitevski A. Splenectomy for haematological disorders. Prilozi. 2014;35(1):181-7. Ricchi P, Meloni A, Spasiano A, Giovanna Neri M, Rita Gamberini M, Cuccia L,

Испитувањето на синтезата на хемоглобинот *in vitro* покажува нерамнотежа во создавањето на веригите на глобинот; недоволно се синтетизира β -веригите или воопшто не се синтетизира.⁴⁰

2.6.1.3.1. Хиперспленизам

Прогресивното зголемување на слезината е редовен наод кај хомозиготите за β -таласемија. Зголемената слезина создава разни компликации. Се јавува физичко сметање, крвните клетки се задржуваат во слезината и доведуваат до анемија, тешка тромбоцитопенија и неутропенија.

Анемијата кај хиперспленизам има сложена патофизиологија. Испитувањата покажуваат скратен век на еритроцитите, задржување на дел од еритроцитната маса во слезината и изразено зголемување на вкупниот волумен на крвта, од кои 9-40% се задржува во просторот на слезината. Се спомнува позитивно влијание врз растот со отстранување на слезината, што укажува дека зголемената слезина влијае на забавување на растот.

Спленомегалијата често е пратена со секундарна тромбоцитопенија и леукопенија, што доведува до крвавења и инфекција. Склоност за крвавење во отсуство на тромбоцитопенија може да биде последица на оштетена функција на црниот дроб. Се јавуваат и хронични улкуси на кожата на потколеницата, што е инаку чест наод кај таласемија интермедија.

Зголемувањето на волуменот на плазмата е вообичаен наод кај хомозиготи за β -таласемија, посебно кај болните кои се неадекватно трансфундирани, што доведува до влошување на анемијата и оптоварување на срцето.

2.6.1.3.2. Таложeње на железото

Таложeњето на железото главно е последица од трансфузиите на крв, како и зголемената апсорпцијата на железото од гастроинтестиналниот тракт. Апсорпцијата на железото е поврзана со степенот на не-ефективната

⁴⁰ Caruso V, Gerardi C, Giuseppe D'Ascola D, Rosso R, Campisi S, Rizzo M, Terrazzino F, Vangosa AB, Chiodi E, Missere M, Mangione M, Positano V, Pepe A. Extramedullary hematopoiesis is associated with lower cardiac iron loading in chronically transfused thalassemia patients. Am J Hematol. 2015 Jul 30. doi:10.1002/ajh.24139.

еритроцитопоеза и еритроидната хиперплазија. Доколку таа се контролира со трансфузијата, се намалува и апсорпцијата на железо од цревата.

Степенот на таложењето на железото зависи од бројот на дадените трансфузии. Проценето е дека децата кои се одржуваат на трансфузии, во 11те години наталожуваат 28g на железо. Кога ќе се постигне овој степен на наталожено железо, почнуваат да се јавуваат знаци на пореметување на функцијата на црниот дроб, срце и ендокриниот систем, слично како и возрасните со хемохроматоза. Постои значајна индивидуална разлика во поглед на таложење на железото предизвикана од дисфункција на органите. Додатни фактори се тивна хипоксија и исхраната.

Во првата година од детството, откриено е дека и покрај нормалната градба на црниот дроб поголемиот број хепатоцити содржат феритин. Покасно се забележува изразито покачување на железото во вид на феритин и хемосидерин. Кај некои лица се развива цироза, но смртноста поради инсуфициенција на црниот дроб е ретка. Таложењето на железо во миокардот и ендокриниот систем има тешки последици.⁴¹

2.6.1.3.3. Кардиоваскуларни компликации

Кај таласемичните деца кои се редовно трансфундирани, обично нема срцеви абнормалности до почетокот на втората деценија во животот. Кај децата кои не се адекватно трансфундирани, рано се јавуваат срцеви компликации, во главно поради хипер-динамичниот крвоток. Иреверзибилното оштетување на срцето се јавува после подолго траење на хипоксијата.

Во втората деценија, срцевите компликации се јавуваат почесто и се главна причина за смрт, како последица на таложење на железото во миокардот. Смрт може да настане ненадејно, при нормален наод на ЕКГ. Во други случаеви смрт настанува после подолго времетраење на болеста придружена со срцева

⁴¹ Amoozgar H, Farhani N, Karimi M. Early echocardiographic findings in β -thalassemia intermedia patients using standard and tissue Doppler methods. *Pediatr Cardiol.* 2011 Feb;32(2):154-9.

инсуфициенција и аритмија, ЕКГ покажува различни абнормалности. Кај некои деца се повторува перикардитис, особено после спленектомијата.⁴²

2.6.1.3.4. Ендокрина дисфункција

Ендокрини пореметувања се јавуваат ретко (diabetes, hipopituitarism). Зачестена е појава на холелитијаза, холециститис и билијарни колики. Многу од ваквите болни имаат хронична жолтица. Иако кај некои болни зголемени се уратите, секундарниот гихт е редок. Во склоп на таложење на железото се јавува хемосидероза која ги зафаќа ендокрините органи. Ендокрините пореметувања се јавуваат поизразито во втората деценија од животот. Најчесто се јавува дијабетес или само нарушување на метаболизмот на гликозата.⁴³

2.6.1.4. Прогноза

Интензивното лекување со трансфузија на крв го изменува текот на болеста во детството и повеќето преживуваат до крајот на втората деценија. Смрт во детството или во почетокот на втората деценија настанува поради недоволни трансфузии на крв што доведува до тешка анемија, инфекција, хиперспленизам со тромбоцитопенија и крвавења, или до други интеркурентни болести. Децата кои се редовно трансфундирани ја доживуваат втората а некои и третата деценија.⁴⁴

2.5.2. Таласемија интермедија

Пациентите со таласемија интермедија во отсуство на трансфузии имаат хемоглобин над 6g/dl, што значително ја подобрува прогнозата. Повисокото ниво на хемоглобинот кај овие пациенти може да се должи на повеќе причини како на пример хомозиготност за благи β – таласемични мутации кои дозволуваат значителна продукција на β – глобин; зголемена експресија на γ – глобин гените,

⁴² Cao A, Galanello R. Effect of consanguinity on screening for thalassemia. N Engl J Med 2002;347:1200-1202

⁴³ Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. Lancet 2000;355:2051-2052

⁴⁴ Anie KA, Massaglia P. Psychological therapies for thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev 2001;3:CD002890-CD002890

односно продукција на Hb F; и конечно истовремено постоење на α – таласемија која ќе ја ублажи клиничката слика бидејќи ќе го намали експесот на α – глобин веригите.

Пациентите со таласемија интермедија имаат понормален раст и сексуална матурација и помалку компликации во споредба со пациентите со таласемија мајор поради што честопати доживуваат средовечна возраст. Меѓутоа и кај овие пациенти се јавуваат компликации од преоптоварување со железото кое настанува поради зголемена апсорција од гастроинтестиналниот тракт. Исто така, и кај овие пациенти се среќава зголемена зачестеност на инфекции, фрагилност на коските и органски нарушувања.

Клиничките појави се прилично променливи. Понекогаш во раното детство се јавува тежок степен на анемија, а кај некои многу покасно, во вид на компликација, како хиперспленизам. Растот и развојот обично се нормални но може да дојде и до застој во растот како кај хомозиготите за β -таласемија. Главни симптоми во раното детство се анемија и жолтица, скоро секогаш одредено зголемување на слезината и често зголемување на црниот дроб. Промените на коските се многу различни, од минимални до тешки деформации. Обично анемијата е хронична, добро компензирана и се влошува при инфекции, при недостаток на фолна киселина или хиперспленизам. На болните не им е потребно трансфузија, или се дава само привремено.

Хиперспленизам е релативно честа појава. Во овие случаи се практикува спленектомија поради влошување на анемија, тромбоцитопенија и неутропенија.

Таложје на железото. — Во плазмата феритинот се зголемува после 20та година а сидерофилинот е потполно заситен. Кај постарите лица се открива таложје на железото во црниот дроб и портална цироза на црниот дроб. Прогресивното складирање на железото кај овие болни доведува до срцеви, хепатични и ендокрини компликации обично во третата и петтата деценија од животот.

Хематолошки наоди. — Степенот на анемијата е различен, Hb меѓу 5-10 g/dl. Типични се ниски индекси на еритроцитите, MCH и MCV во присуство на голем број абнормалности во еритроцитите во поглед на големината и обликот, слично како

кај хомозиготи за β -таласемија зависни од трансфузија. Во крвта редовно се наоѓаат еритробласти, посебно е голем бројот кај спленектомираните пациенти. Векот на еритроцитите е умерен или значајно скратен, од 10-16 дена. Апсорпцијата на железото во гастроинтестиналниот тракт е зголемена.

2.6.3. Таласемија минор

Оваа клиничка состојба се јавува кај хетерозиготи за α или β – таласемија. Нивото на хемоглобинот може да биде во нормални граници или може да постои блага анемија. Еритроцитите имаат намален MCV и MCH. Карактеристична промена кај хетерозиготи за β – таласемија е покаченото ниво на HbA₂ на преку 3.5%. Нивото на HbF може да биде нормално или малку покачено (2-5%). Кај хетерозиготи за α – таласемија нивото на HbA₂ и HbF е нормално или дури малку намалено.

Во диференцијалната дијагноза на таласемија минор треба да се исклучи железо-дефицитна анемија преку одредување на нивото на серумското железо, TIBC и серумскиот феритин. Диференцирањето меѓу хетерозиготност за α – β – таласемија се врши врз основа на вредностите за HbA₂ и HbF.

2.6.4. Алфа–таласемија

Клиничката слика кај пациенти со α -таласемија зависи од бројот на афектирани α -глобин гени. Кај лица кај кои постои делеција на само еден α -глобин ген (α/α) не постои анемија, а единствено има намалување на вредностите за MCV и MCH. Недостатокот на два α -глобин гени ($-\alpha/-\alpha$) доведува до блага микроцитна хипохромна анемија. Клинички сигнификантна анемија се среќава кај пациенти кои имаат само еден функционален α -глобин ген ($-\alpha/\alpha$). Кај овие пациенти, поради големиот ексцес на β -глобин вериги се среќава HbH (β_4), поради што оваа состојба се нарекува HbH болест. HbH е нестабилен хемагلوبин поради што преципитира, ја оштетува еритроцитната мембрана и предизвикува хемолиза. За разлика од β -таласемијата, кај оваа состојба нема покачување на HbF и HbA₂.

Недостатокот на сите 4 α -глобин гени е некомпатибилен со животот. Смрт настапува „in utero” (hydrops fetalis) или веднаш по раѓањето. Еритроцитите на фетусот содржат хемоглобин, кој е главно составен од 4 γ -глобин вериги (Hb Barts).

2.7. Современи трендови во дијагностиката и терапијата на таласемиите

Во развиените земји како САД и Западна Европа, се проценува дека има околу 10,000 хомозиготни пациенти со таласемија, а бројот на нови случаи постепено опаѓа заради ефикасната превенција и пренатална дијагностика.

Во овие земји, достапна е квалитетна здравствена нега, со која значајно е продолжено средното преживување на пациентите, како и квалитетот на живот. Така, во Велика Британија, каде повеќе децении постои регистар за пациентите со таласемија, забележано е дека повеќе од 50% од пациентите со мајорна форма на β таласемија преживуваат повеќе од 35-годишна возраст

Во Западните земји стануваат достапни куративните терапии како трансплантацијата на коскена срцевина и генската терапија. Освен тоа, голема е улогата на програми за поддршка на пациентите и нивните семејства, со кои се превенираат психосоцијалните последици.

Наспроти овие примери, во земјите во развој, се уште постојат тешкотии во обезбедување на современите дијагностички и тераписки процедури. Во најголем број од овие земји, се прават напори да се обезбедат трансфузии со безбедна крв (филтрација и контрола за вируси) и хелација. Како резултат на оваа состојба, голем број од пациентите со таласемија умираат во тек на детството и адолесцентниот период.

2.7.1. Состојбата во Македонија

Во Република Македонија, почетоките на трансфузионата медицина датираат од 1935 година, кога младиот д-р. Панче Караѓозов, а подоцна и д-р. Јован Пановски вовеле т.н. директни трансфузии. Од универзален дарител со крвна група О (во тоа време сеуште не бил познат Rh факторот), со употреба на Цанков шприц, директно прелевале на болниот мали порции од 20 мл. крв.

Формално правно конституирање на организирана служба за трансфузија е извршена на 1. Јули 1946 година. Во 1951 година започнува развојот на службата низ целата Република со формирање Кабинети за трансфузија во Битола, Штип и Прилеп.

Во периодот од 1966 - 1986, трансфузиолошката дејност се развиваат со брзо темпо. Се воведуваат современи технолошки постапки за сепарација на крвни клетки, за фракционирање на плазмата и добивање албумин, криопреципитат, фибриноген, имуни антисеруми, се осовременува лабораториската работа со воведување на имунолошки, имунохемиски и имуногенетски испитувања. Нов квалитет е формирањето на лабораторијата а потоа и Одделението за хистокомпатибилитет и клеточна имунологија од Проф. Д-р. Перко Колевски.

Паралелно со развојот на Заводот за трансфузиологија, се развива и трансфузиолошката служба во целата Република. Денес, трансфузиологијата кај нас ги надминува димензиите на сервисна служба и се издигнува до ниво на рамноправна, научна, медицинска дисциплина, без која што не е можна современа здравствена заштита.⁴⁵

Во однос на истражувањата и следењата на хемоглобинопатиите, значајно место има ИЦГИБ - Истражувачки центар за генетско инженерство и биотехнологија “Георги Д. Ефремов” МАНУ, во Скопје.

Во состав на ИЦГИБ функционира Националната референтна лабораторија за хемоглобинопатии, основана во 1970 година каде во текот на изминатите 40 години се испитувани повеќе од 30.000 индивидуи од нашата држава.⁴⁶

Во ИЦГИБ се спроведуваат повеќе протеински и молекуларни анализи за дијагностицирање на наследните анемии:

- Протеински анализи:
 - HPLC анализа – квалитативно и квантитативно одредување на нормални и абнормални хемоглобини
 - DE-52 Колонска хроматографија – одредување на вредноста на HbA2

⁴⁵ МАНУ. Достапно на <http://manu-icgib.mk/>

⁴⁶ B Atanasovska, G Bozhinovski, L Chakalova, S Kocheva, O Karanfilski, and D Plaseska-Karanfiska: Molecular Diagnostics of β -Thalassemia. BJMG, 15(Suppl): 61–65, 2012.

- Алкална денатурација – одредување на вредноста на HbF - Скробен гел – детекција на нормални и абнормални хемоглобини
- Осмотска резистенција на еритроцити
- Тестови за утврдување на стабилност на хемоглобини
- Молекуларни анализи:
 - SNaPshot анализа - брз скрининг на осум мутации во генот за β глобин кои доведуваат до β таласемија и се најчести во нашата земја (с.93-21G>A, с.92+1G>A, с.92+6T>C, с.316-106C>G, с.118C>T, с.17_18delCT, с.19G>A, с.25_26delAA).
 - Специфичен PCR метод за детекција на најчестите делеции во гените за α глобин (- α 3,7 ; g.15164_37864del22701; g.24664_41064del16401) кои доведуваат до α таласемија.
 - Специфичен PCR метод за детекција на Hb Lepore. - MLPA анализа (Multiplex Ligation-dependent probe amplification)- детекција на големи делеции и дупликации во α и β гените.
 - Секвенционирање на α и β гените - детекција на ретки мутации одговорни за α и β таласемија.
 - Секвенционирање на други глобински гени и анализи за експресија на истите се изведува по потреба.

Предизвикот на современата македонска медицина и трансфузиологија е превенцијата: подобрување на пренаталната дијагностика, скринингот, како и унапредување на едукацијата на здравствениот персонал, пациентите и нивните семејства. Неопходно е континуирано следење на новините во терапија и достапност на современата терапија, и превенција на компликациите.

За да може здравствениот систем на Македонија да се соочи со овие предизвици, неопходни се сознанија за бројот и дистрибуцијата на пациентите, нивните клинички карактеристики и компликации. На тој начин, може да се планираат ресурсите потребни за грижа на овие пациенти.⁴⁷

⁴⁷ B. Atanasovska, G. Bozhinovski, D. Plaseska-Karanfilska, L. Chakalova: Efficient Detection of Mediterranean β -Thalassemia Mutations by Multiplex Single-Nucleotide Primer Extension. PLoS ONE 7(10): e48167.

3. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА

Главна цел на истражувањето:

- ❖ Анализа на клиничките карактеристики и компликациите кај пациенти со β -таласемија во Струмичкиот регион.

Посебни цели

- ❖ Утврдување на застапеноста на β таласемија во регионот на Струмица
- ❖ Утврдување на демографските карактеристики на β таласемијата.
- ❖ Анализа на појавата на компликациите и карактеристиките на основното заболување (тип на β таласемија, вкупно траење на болеста, тип на терапијата).
- ❖ Анализа на применуваните терапевтски режими (вид и времетраење на терапија)

Значењето на ова истражување се заснова на можноста за управување со состојбата на пациентите со таласемија со цел подобрување на квалитетот и должината на животот. Резултатите од оваа студија ќе послужат за планирање на ресурсите за дијагностика и третман на β таласемијата во Струмичкиот регион, како и за разгледување на потребата од воведување на Регистар и протоколи за работа. Добиените резултати ќе можат да се споредат со податоците од други региони од Републиката, како и со слични студии од различни региони во светот.

Целта на истражувањето е да ја прикаже распространетоста, односно присутноста на одреден вид таласемии во Струмичкиот регион на Р. Македонија, компликациите кои се јавуваат во конкретни случаи, како и дијагнозата и третманот на оваа наследна болест, не само за успешно идентификување на степенот на присутност на таласемиите во овој регион, туку и пошироко.

4. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА

За теоретскиот дел од истражувањето се применети стандардни методи на истражување на секундарна и терциерна литература, односно обработка на податоци и информации за досегашниот развој на подрачјето за хемоглобинопатии од областа на хематологијата. За таа цел, како извор на податоци користени се научна странска и домашна литература, електронски бази на податоци, како и разни документи и информации добиени по пат на истражување.

Материјали за изработка на истражувачкиот дел на овој специјалистички труд беа здравствените картони на пациентите кај кои има дијагностицирано таласемија, од било кој тип.

Методологијата која е применета за изработка на овој специјалистички труд е следната:

- Историско-дескриптивен метод за хронолошко следење и опис на таласемиите кај испитуваните болни.
- Аналитички пристап преку кој се овозможува анализа на секој поединечен сегмент од комплексната проблематика.

За спроведување на истражувањето беше добиена дозвола од Етичката комисија при ЈЗУ Општа болница-Струмица. За заштита на приватноста, личните податоци при внесувањето во базата беа шифрирани:

- Пациентите со α -таласемија се кодирани со ознаките A001-A003,
- Пациентите со β -таласемија минор се кодирани со ознаките B001-B016,
- Пациентир со β -таласемина мајор се кодирани со ознаката C001-C008, и
- Пациентите со β -таласемија интермедија се кодирани со ознаките D001 и D002.

Податоците за субјектите на истражување беа земени од нивната медицинска историја, во која веќе беа направени анализи на крв во други институции и детекција на некој од типовите таласемија.

Беа анкетирани 29 болни кои се вклучени во истражувањето. Се направени анализи во биохемиска лабораторија при болницата во Струмица изведени со стандардни хематобиолошки методи.

Со цел собирање на релевантни податоци, користен е стандардизиран формулар (прилог стр. 64) во кој беа наведувани сите релевантни податоци за субјектите кои беа предмет на истражување. Формуларот се состои од 13 делови во кои се вклучени општи податоци за субјектот кој е предмет на истражување и дел за специфични информации поврзани со текот, дијагнозата, параметрите на субјектот и менаџментот на присутната здравствена состојба. Податоците беа средени и систематизирани во табели и прикажани на графикони од кои се согледува:

- Полова и старосна дистрибуција на испитаниците.
- Дистрибуција на истражувачки примероци според видот на таласемија.
- Демографска распределба на пациентите со таласемија.
- Семејна историја на испитаниците
- Лабораториски испитувања на испитаниците
- Применета терапија
- Коморбидитети и компликации

4.1. Обработка на податоците

За обработка на податоците добиени од истражувањето е применета едноставна статистичка обработка, односно дистрибуција на фреквенција (*f*). Податоците за присутноста на одреден тип таласемија, како и параметрите кои ги карактеризираат овие состојби, се прикажани табеларно и графички, по што следува анализа на податоците.

4.2. Популација и примерок

Целна група на ова истражување беа регистрирани пациенти со таласемија во Струмичкиот регион. За таа цел, беа обработени медицинските истории на 29 пациенти заболени од некаков вид на таласемија, при што:

- Тројца од пациентите беа со α -таласемија,
- Шеснаесет пациенти со β -таласемија минор,
- Осум пациенти со β -таласемија мајор, и
- Два пациенти со β -таласемија интермедија.

4.3. Организација и тек на истражувањето

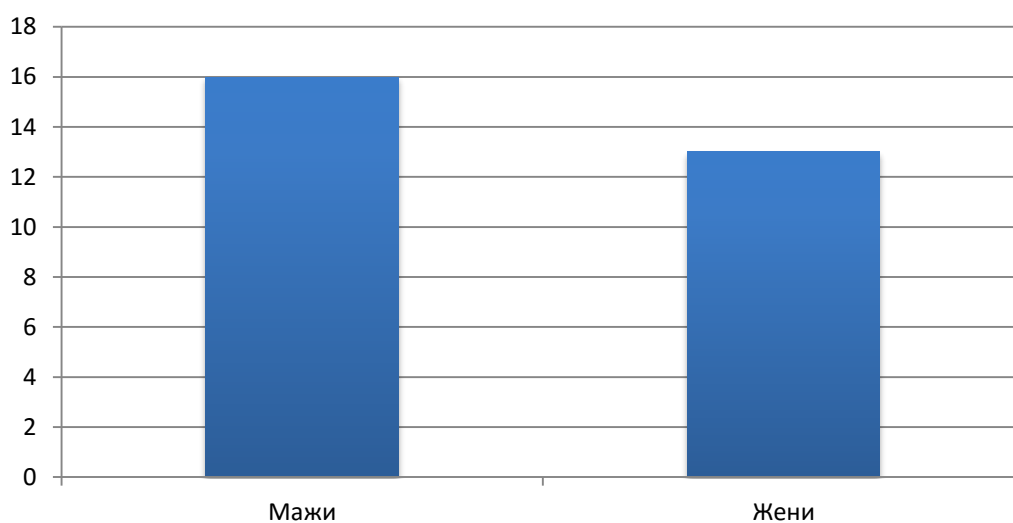
Истражувањето е реализирано преку пополнување на формулари за истражување со податоци од одбрана група на пациенти со таласемии. Истражувањето беше изведено во Службата за трансфузиона медицина во Струмица.

Во овој труд беа анализирани податоци од амбулантски протоколи и дневници во периодот од 1995 до Јуни 2015 година во Струмица.

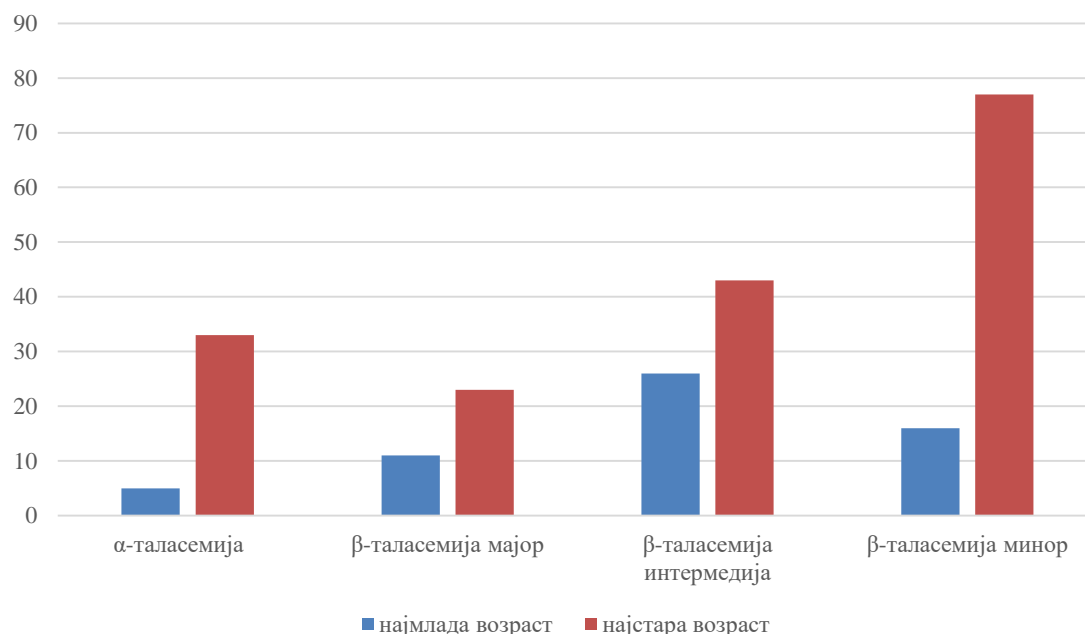
5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Полова и старосна распределба на испитаниците

Од анализата на податоците кои беа обработувани, се заклучи дека поголем број од испитаниците кои се влезени во истражувањето се мажи односно 16 испитаници од вкупно 29 пациенти, додека останатите испитаници 13 се жени. Половата дистрибуција на α и β таласемијата е прикажана на графикон 1.



Графикон 1. Полова дистрибуција на типовите и подтиповите на таласемија
Graphicon 1. Gender distribution of types and subtypes of thalassemia



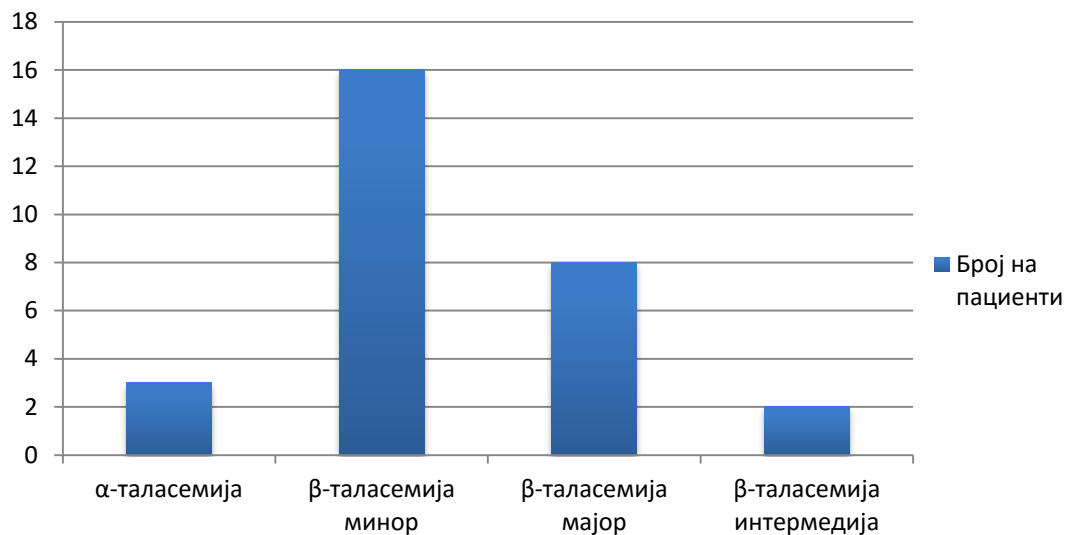
Графикон 2. Старосна граница на пациенти со α и β -таласемија
 Graphicon 2. Age limit of patients with α and β -thalassemia

Од добиените податоци се заклучува дека старосната граница кај пациенти со β -таласемија мајор се движи од 11 до 23 години, кај пациенти со β -таласемија интермедија од 26 до 43 години а пациенти со β -таласемија минор имаат нормален животен век кои се прикажани на графикон 2.

5.2. Пациенти со таласемии

Табела 2. Типови и подтипови на таласемиите
 Table 2. Types and subtypes of thalassemia

	Тип на таласемија			
	α -таласемија	β -таласемија минор	β -таласемија мајор	β -таласемија интермедија
<i>N</i>	3	16	8	2
Застапеност (%)	10,34	57,17	27,58	6,89



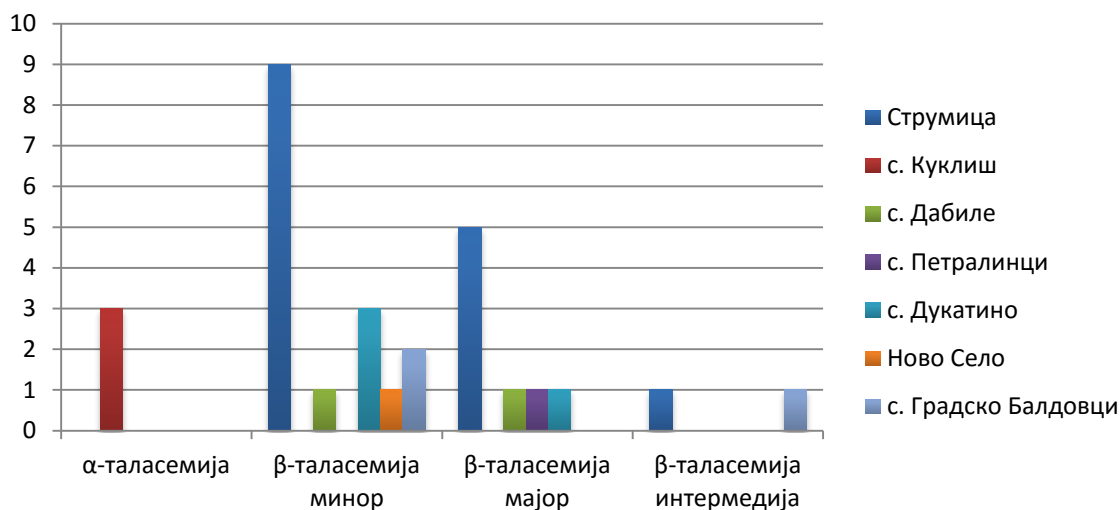
Графикон 3. Типови и поттипови на таласемија
 Graphicon 3. Types and subtypes of thalassemia

Од табела 2. и графикон 3. може да се забележи дека најголем број на пациенти се со β-таласемија минор, односно 16 пациенти од испитуваните 29. По овој облик на таласемија, следуваат пациентите кои боледуваат од β-таласемија мајор, додека бројот на пациенти кои имаат α-таласемија е три , а β-таласемија интермедија е два пациенти. Од ова може да се забележи дека предоминантниот облик на таласемија во Струмичкиот регион, според бројот на испитаници, е β-таласемија минор.

5.3. Демографија на пациентите со таласемии

Табела 3. Застапеност на таласемијата во Струмица и струмичкиот регион
 Table 3. Representation of thalassemia in Strumica and Strumica's region

Тип на таласемија	с.Куклиш	Струмица	с.Дабиле	с.Петралинци	с.Дукатино	Ново Село	с.Градско Балдовци
	f/%						
α-таласемија	3(100%)	/	/	/	/	/	/
β-таласемија минор	/	9(56,25%)	1(6,25%)	/	3(18,75)	1(6,25)	2(12,50)
β-таласемија мајор	/	5(62,5%)	1(12,5%)	1(12,5%)	1(12,5%)	/	/
β-таласемија интермедија	/	1/(50%)	/	/	/	/	1/(50%)
Вкупно од испитаниците	3(10,34%)	14(48,27%)	2(6,89%)	1(3,44%)	4(13,79%)	1(3,44%)	3(10,34%)
N=29							



Графикон 4. Застапеноста на таласемиите во Струмица и струмичкиот регион
 Graphicon 4. Presence of thalassemia in Strumica and Strumica's region

Според прикажаната табела 3. и графикон 4. може да се види дека најголемиот број од пациентите кои имаат било каков тип на таласемии доаѓа од градот Струмица. Најголем број од испитаниците, 48,27%, доаѓа од подрачјето на градот Струмица, а по Струмица следува с. Дукатино.

Село Куклиш и село Градско Балдовци имаат еднаква распределба на пациенти со таласемија, по 3, односно 10,34% од вкупниот број на испитаници. Село Дабиле има два пациенти со таласемии, односно 6,89% од вкупниот број на испитаници, додека најмал број на пациенти со таласемии се село Петралинци и Ново Село со по еден пациент со таласемија, односно со по 3,44% од вкупниот број испитаници.

Беше направена анализа по региони во Струмичкиот дел на Р. Македонија, и може да се забележи дека најголем број на пациенти со α-таласемија има во с.Куклиш, односно сите испитаници кои го имаат овој тип таласемија доаѓаат само од с. Куклиш.

Градот Струмица е предводник по бројот на пациенти со β-таласемии минор, мајор и интермедија, додека нема ниту еден од испитуваните пациенти со α-таласемија.

Од с. Дабиле регистрирани се двајца пациенти со β -таласемија минор и β -таласемија мајор, а во с. Петралинци има пациент со β -таласемија мајор кој е вклучен во истражувањето. Од с. Дукатино во истражувањето се вклучени еден пациент со β -таласемија мајор и три пациенти со β -таласемија минор. Од Ново Село и с. Градско Балдовци има по еден пациент со β -таласемија минор кои се вклучени во истражувањето.

Според наведените податоци, може да се забележи дека скоро половина од вкупниот број на испитаници, односно 14 испитаници од вкупно 29 испитаници, потекнуваат од централното градско подрачје на градот Струмица. Останатиот број на пациенти потекнуваат од периферните делови на градот Струмица, со различна застапеност на инциденца и различни видови на таласемии.

5.4. Семејна историја на наследност на таласемија

Според податоците прикажани во табела 4. за наследност и семејна анамнеза на таласемии, се гледа дека секој испитаник има наследен фактор за некакво облик на таласемија. Покрај тоа, и самите пациенти се носители на хетерозиготни алели за одредениот тип на таласемија. Според ова, може да се потврди фактот дека таласемијата е наследна болест, а тоа го поткрепуваат и приложените податоци кај кои се забележува дека ова заболување е пренесено на потомството, кои се хетеро- или хомозиготи за одреден тип на таласемија.

Табела 4. Приказ на позитивна семејна историја кај пациентите со таласемии
 Table 4. Representation of positive family history in patients with thalassemias

Код на пациент	Тип на таласемија	Наследен фактор/семејна анамнеза
A001	α -таласемија	Мајка хетерозигот за α -таласемија
A002		Мајка хетерозигот за α -таласемија
A003		Хетерозигот за α -таласемија
B001	β -таласемија минор	Мајка хетерозигот за β -таласемија
B002		Хетерозигот за β -таласемија
B003		Сопруга хетерозигот, ќерка хомозигот, ќерка хетерозигот
B004		Ќерка со таласемија минор
B005		Хетерозигот за β -таласемија
B006		Хетерозигот за β -таласемија
B007		Родители хетерозиготи за β -таласемија, брат хомозигот (β -таласемија мајор)
B008		Татко со β -таласемија интермедија, сестра хетерозигот
B009		Татко со β -таласемија интермедија, брат хетерозигот
B010		Мајка и татко хетерозиготи за β -таласемија
B011		Сопруга хетерозигот за β -таласемија, ќерка хомозигот за β -таласемија, син нема присуство на таласемија
B012		Сопруг хетерозигот за β -таласемија, ќерка со β -таласемија мајор, син нема присуство на таласемија
B013		Хетерозигот за β -таласемија
B014		Хетерозигот за β -таласемија
B015		Хетерозигот за β -таласемија
B016		Мајка хетерозигот за β -таласемија
C001	β -таласемија мајор	Родители хетерозиготи за β -таласемија
C002		Мајка хетерозигот за β -таласемија
C003		Родители хетерозиготи за β -таласемија
C004		Хетерозигот за β -таласемија
C005		Родители хетерозиготи за β -таласемија
C006		Родители и сестра хетерозиготи за β -таласемија
C007		Родители хетерозиготи за β -таласемија
C008		Родители хетерозиготи за β -таласемија
D001	β -таласемија интермедија	Хетерозигот за β -таласемија
D002		Ќерка и син хетерозиготи за β -таласемија

5.5. Лабораториски наоди при последна контрола

- α -таласемија

Табела 5. Лабораториски вредности од последната контрола кај пациенти со α -таласемија
Table 5. Laboratory values from last control in patients with α -thalassemia

Пациент	Хематолошки параметри							
	Хемоглобин (g/dl)		Еритроцити ($10^{12}/L$)		MCV (fl)		MCH (pg)	
	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност
A001	11,3	11.5-16.5 g/dl	6.3	3.5-5.5 x $10^{12}/L$	58.7	75-100 fl	18.0	25-35 pg
A002	11.4		5.		60.2		19.5	
A003	11.3		6.1		55.5		18.4	

Според добиените податоци прикажани во табела 5. може да се забележи дека кај пациентите со α -таласемија се јавува намалување на вредноста на одредени хематолошки параметри, како што е хемоглобинот, вредноста на средниот корпускуларен волумен (MCV) и намалување на вредностите за средниот корпускуларен хемоглобин (MCH), а тоа намалување е значително. За разлика од намалувањето на вредноста на овие параметри, се забележува зголемување на бројот на еритроците кај сите испитаници кои се заболени од α -таласемија.

- β -таласемија минор

Табела 6. Приказ на хематолошките параметри кај пациенти со β -таласемија минор

Table 6. Representation of haematological parameters in patients with β -thalassemia minor

Пациент	Хематолошки параметри											
	Хемоглобин (g/dl)		Еритроцити (/L)		MCV (fl)		MCH (pg)		HbA ₂ (%)		HbF (%)	
	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност
B001	7,4	11.5-16.5 g/dl	4,78	3.5-5.5 x 10 ¹² /L	/	75-100 fl	/	25-35 pg	/	2.0 – 3.5 %	/	0.0 – 0.9 %
B002	13,3		5.9		67,0		22,5		4,6		1,1	
B003	14,1		5,5		71,0		25,6		4,2		0,9	
B004	7.3		2.8		84.5		25.9		/		/	
B005	9.9		4.84		65		18,4		/		/	
B006	12.6		4,4		64,7		28,6		5,7		/	
B007	12,2		6,16		63		19,9		/		/	
B008	123		3.7		64		22.5		/		/	
B009	/		/		/		/		/		/	
B010	12,1		4,73		77,0		25,5		2,5		1,6	
B011	10,5		5,85		60		18,0		4,5		3,9	
B012	9,0		3,65		76,0		24,6		/		/	
B013	10,9		5,8		70		19,7		/		/	
B014	11,0		5,5		72		24,4		4,7		1,3	
B015	12,4		6,1		65,5		20,2		5,7		1,2	
B016	9,3		4,85		70		19		/		/	
/ - нема податоци												

Кај сите испитани пациенти со β -таласемија минор се забележуваат карактеристични промени на хематолошките параметри прикажани на табела 6. кои се специфични за овој тип на хемоглопинопатија. Од резултатите се забележува дека кај поголемиот број на пациенти вредноста за хемоглобинот е намалена, додека бројот на еритроцитите се движи во рамките на границите. Секако, постои отстапување од вредностите за хемоглобин и број на еритроцити кај одреден број на пациенти, односно вредностите за хемоглобинот се под долната гранична вредност, додека вредноста на бројот на еритроцитите е под горната гранична вредност. Вредностите на MCV и MCH се намалени. Што се однесува за HbA₂, вредностите кај сите испитани субјекти, освен субјектот B010, се зголемени, додека кај споменатиот субјект, вредноста на HbA₂ се движи во рамките на границите. Вредноста за HbF кај сите испитаници е зголемена, со исклучок на субјектот B003, кај кого се забележува вредност за HbF во рамки на границите, иако е достигната горната гранична вредност. Според резултатите, може да се забележи дека се присутни сите хематолошки карактеристики за пациенти кои боледуваат од β -таласемија минор.

- β -таласемија мајор

Табела 7. Приказ ха хематолошките параметри кај пациенти со β -таласемија мајор
Table 7. Representation of haematological parameters in patients with β -thalassemia major

Пациент	Хематолошки параметри													
	Еритроцити (10 ¹² /L)		Хемоглобин (g/dl)		HbF(%)		HbA2(%)		MCV(μm ³)		MCH(pg)		Феритин (ng/ml)	
	Кај пациент	Реф. Вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност
C001 [†]	/	3.5-5.5 x 10 ¹² /L	6.2	11.5-16.5 g/dl	/	<1	/	<3	/	80-90	/	26.5-33.5	/	мажи 28 - 397 ng/ml жени 6.0 – 159 ng/ml
C002 [†]	3.65		9.0		/		/		/		/			
C003	2.89		8.1		37.9		2.4		74.0		20.0		29.2	
C004	/		6.3		/		/		/		/		/	
C005	3.33		8.6		24		4.4		42.8		20.0		8710	
C006 [†]	2,28		6,3		/		/		/		/		32.0	
C007	2.66		7.9		23.2		1.5		88.0		24.4		550.0	
C008	2.70		7.29		34.8		2.0		66.0		20.0		428.9	
/ - нема податоци														
† -починати														

Според податоците од табела 7. може да се забележи дека сите пациенти со β -таласемија мајор имаат драстично намалени вредности за хемоглобинот. Кога станува збор за бројот на еритроцитите, кај поголемиот дел од испитуваните пациенти се забележува намалување на вредноста за бројот на еритроцити, додека кај некои пациенти вредност се движи во рамките на долната граница или е благо намалена. Поради честите трансфузии на крв, нивото на серумски феритин се зголемува, што е случајот кај три испитаници поради спенектомијата која им е извршена. Кај останатите испитаници нивото на феритин се движи во нормални граници.

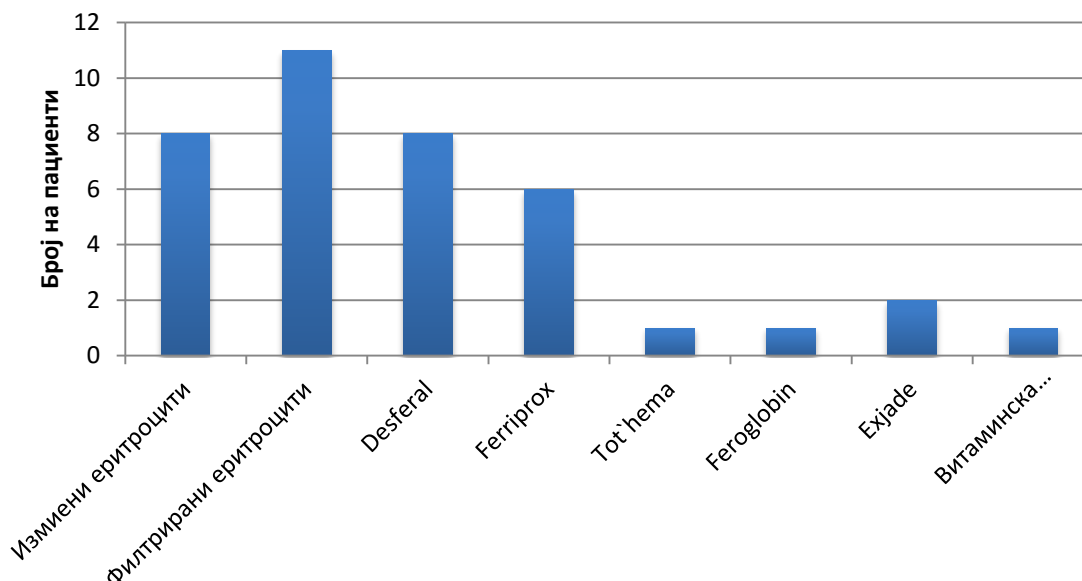
- β -таласемија интермедија

Табела 8. Приказ на хематолошките параметри кај пациенти со β -таласемија интермедија
Table 8. Representation of haematological parameters in patients with β -thalassemia интермедија

Пациент	Хематолошки параметри							
	Хемоглобин (g/dl)		Еритроцити (/L)		MCV (fl)		MCH (pg)	
	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност	Кај пациент	Реф. вредност
D001	8.7	11.5-16.5	3.23	3.5-5.5 x	76	75-100 fl	26.8	25-35 pg
D002†	6.5	g/dl	2.85	10 ¹² /L	/		/	
/ - нема податоци (нема податоци поради одбивање за соработка во однос на приложување на резултатите од хематолошката анализа)								

Резултатите од анализите на пациентите со β -таласемија интермедија изнесени на табела 8. само ги поткрепуваат теоретските излагања за хематолошките параметри кои се карактеристични за таласемиите. Хемоглобинот кај двата пациенти е намален, истото е и со бројот на еритроцити, додека MCV и MCH се движат во рамките на граничните вредности.

5.6. Применета терапија



Графикон 5. Приказ на применетата терапија кај пациентите β -таласемија
Graphicon 5. Representation of the applied therapy in patients with β -thalassemia

Според резултатите од истражувањето прикажани на графикон 5. се забележува дека најголем број од пациентите се третирани со измиени еритроцити и филтрирани еритроцити како почетна и одржувана терапија. Причината за ваквата терапија е зголемување на функционалниот хемоглобин во организмот на пациентот со таласемија, односно да се постигне соодветно ниво на хемоглобин за да се обезбеди соодветен транспорт на кислород кон ткивата кај пациенти кои страдаат од тешки облици на анемија, како што е таласемијата.

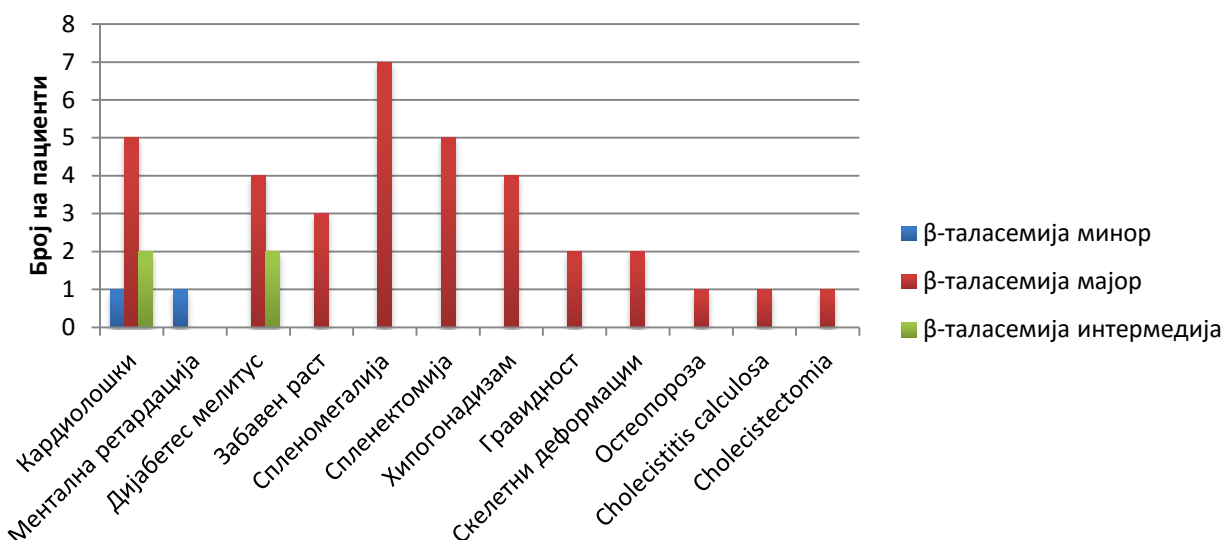
Како дополнителна терапија кај овие пациенти се администрирани препарати кои овозможуваат хелирање на вишокот на железо кој се продуцира во организмот поради нарушената функција на хепарот кај тешки форми на таласемија. Пациентите се третирани со Desferal, Ferriprox и Exjade, препарати наменети токму за хелирање на вишокот железо во организмот.

Кај мал број на пациенти администрирани се препарати за суплементација на железо, како што е Feroglobin, посебно формулиран фармацевтски производ со умерено, но ефективно ниво на железо, витамини и ко-фактори, препарат кој помага во третман на симптомите на анемијата.

За иста намена служи и препаратот Tot'hema, односно администриран е за намалување на дефицитот на железо кај анемиите, без разлика од нивното потекло.

Витаминската суплментација е стриктно наведена само кај една пациентка која е gravidна.

5.7. Коморбидитети и компликации



Графикон 6. Приказ на коморбидитети и компликации кај пациентите со β-таласемија
 Graphicon 6. Representation of comorbidities and complications in patients with β-thalassemia

Од добиените податоци изложени на графиконот 6. може да се забележи дека голем е бројот на пациенти кои патат од спленомегалија, една од честите и главни компликации кај пациентите со β-таласемија мајор. Спленомегалијата ја прави болеста уште полоша, па затоа голем е бројот и на пациенти кои подлегнале на спленектомија. Останатите компликации, како што се кардиолошките нарушувања, хепаталните нарушувања, нарушувања во хормонските жлезди, панкреасот и коските, како последица од прекумерното количество на железо во организмот, се чести компликации кои се јавуваат кај пациентите со таласемија од било кој облик. Покрај тоа, кај деца кои патат од таласемија од било кој облик чести се и компликациите во раст и развој, што може да се види и од истражувањето.

Сето ова е поткрепено и со резултатите од истражувањето, каде што од графикот може да се види дека најголем број од пациентите страдаат од некоја форма на коморбидитет или компликација како последица од нивната состојба.

6. ДИСКУСИЈА

Таласемите се група на херeditарни автосомно-рецесивни хематолошки заболувања кои предизвикуваат хемолитичка анемија заради нарушена синтеза на глобинскиот ланец и следствена нарушена еритропоеза. α -таласемијата е предизвикана од нарушена синтеза на α -глобинските ланци, а β -таласемијата е резултат на нарушена синтеза на β -глобинските ланци.

Околу 5% од светската популација има варијации во глобинот, но само 1.7% имаат α - или β -таласемија. Болеста е подеднакво застапена кај двата пола, но α -таласемијата е почеста во Африка и јужните делови на Азија.

Бета-таласемиите имаат висока инциденца во еден широк појас од Медитеранскиот Басен до Средниот Далечниот Исток. Во некои етнички заедници во овој регион преваленцата достигнува и до 30%. Миграцијата на народите резултирала со ширење на β -таласемијата во Западна Европа и во Америка.

Во истражувањето на Ефремов кое опфаќа период од 40 години на територијата на поранешна Југославија, во кое биле вклучени околу 37,000 деца на училишна возраст и околу 1,600 возрасни, утврдена е средна инциденца на β -таласемијата од 1.2%. При тоа, највисока инциденца била регистрирана во Македонија (2.9%), а најниска во Хрватска (0.8%). Истражувањето кое е вршено како скрининг кај 12,680 новородени, покажало инциденца на α -таласемија од 1.5%.

Карактеристиките на таласемиите се слични, но различни според клиничка слика. β -таласемија мајор се јавува на возраст уште од 1 до 2 години, со тешка анемија и апсорпциско или трансфузиолошко оптоварување со железо. Болните имаат жолтица, трофички улкуси на нозете и колелитијаза, слично на дрепаноцитоза. Спленомегалијата често пати е масивна, што може да дојде и до секвестрација во слезената, со што се забрзува и разорувањето на нормалните, трансфундирани еритроцити. Хиперактивноста на коскената срцевина

предизвикува задебелување на кранијалните коски и маларните еминенции. Зафаќањето на другите коски поттикнува патолошко кршење и го забавува растот, со одложување на пубертетот. Орофацијалните манифестации кај лицата со таласемија се бројни и интензивни. Тие се главно резултат на промените на коските, заради неефикасната еритропоеза. Голем проблем е малоклузијата, која е резултат на максиларната протрузија. Депозитите на железо во миокардот може да предизвикаат декомпензација на срцето, оштетувањето на црниот дроб се манифестира со фиброза која може да прогредира во цироза. Сите овие карактеристики на таласемиите се забележани и во нашето истражување.

Болните од α -таласемија и β -таласемија минор имаат нормален животен век. Прогнозата за болните од β -таласемија мајор е несигурна. Очекуваното траење на животот е значително скратено, односно само мал дел од болните го преживуваат пубертетот.

Во оваа истражување беа вклучени 4 испитаници од кои 3 се починати од компликации од β -таласемија мајор кои се прикажани во табела 8. Испитаникот кодиран со ознаката C001 починат на 18 годишна возраст во 2005 година, испитаникот кодиран со ознаката C002 починат на 17 годишна возраст 2002 година и испитаникот кодиран со ознаката C006 починат на 22 годишна возраст во 1997 година.

Еден од 4-те испитаници кодиран со ознаката D002 со β -таласемија интермедија е починат на 43 годишна возраст во 2005 година.

Кај болните од α -таласемија и β -таласемија минор не треба специфично лекување, додека спленектомијата кај β -таласемија мајор е корисна само ако постои тешка анемија или спеномегалија.

Децата кои патат од β -таласемија мајор треба да се стават на програми на редовна трансфузии (на 3-4 недели) со што нивото на хемоглобинот може да се одржува на преку 10g/dl, што овозможува релативно нормален раст и развој. Поради превенција или одложување на појавата на хемокроматоза, вишокот на железо треба да се отстранува по пат на хелирање. Спленектомијата знае да ги намали потребите за трансфузија при спленомегалија. Алогеното пресадување на матични клетки се покажува како успешен третман, но ефикасноста е намалена поради

неопходната хистокompatибилност со дарителот на матичните клетки како и доживотната имуносупресија.

6.1. Терапија и превенција на таласемични синдроми

Стандарден приод во третманот на пациенти со таласемија е поставување на хипертрансфузиона програма уште од најрана возраст, со цел нивото на хемоглобинот да се одржува над 10g/dl. Исто така, од извонредно значење е раното започнување со терапија со хелатори на железо.

Иако овој приод овозможува релативно нормален раст и развој и доведува до продолжување на животниот век, компликации сепак се јавуваат. Алоимунизацијата поради честите трансфузии, инфекции пренесени преку крвта и компликации од преоптоварувањето со железо се јавуваат како основни причини за морбидитет и морталитет. Поради ова постои значителен напор за изнаоѓање на нови терапевтски решенија во лекувањето на оваа болест.

Значителен успех е постигнат со алогената трансплантација на коскената срцевина кај пациенти со хомозиготна β – таласемија кои имале ХЛА-идентичен дарител. Морталитетот од процедурата кај овие болни е доста висок (30%), поради компликациите од преоптоварувањето со железо, но е значително помал (под 10%) доколку интервенцијата се изврши во раната детска возраст.

Фармаколошка манипулација на синтезата на Hb F е моментно најатрактивниот приод. Кај одделни пациенти со β – таласемија постои значителна продукција на Hb F што многу ја подобрува клиничката слика. Постојат повеќе лекови кои можат да предизвикаат реактивација на γ – глобин гените и зголемена синтеза на Hb F, меѓу кои нај испитани се 5-azacytidin-от, Hydroxyurea-та и бутиратните аналози. Од овие лекови, 5-azacytidin-от веќе не се користи поради преголемата токсичност. Hydroxyurea која стандардно се користи во лекувањето на хроничната гранулоцитна леукемија има покажано одличен ефект кај пациенти со српеста анемија, но покачувањето на нивото на Hb F не е доволно за да покаже задоволителен клинички ефект кај пациенти со β – таласемија. Бутиратните аналози се понови препарати кои сè уште се во фаза на клиничко тестирање. Конечно, голема перспектива има генската терапија чија што цел е да се вметне ген

за нормален β – глобин во хематопоетските стем клетки, но овој период се уште е во фаза на експериментален развој

Значаен прогрес во превенцијата на таласемиите е постигнат со развојот на методите на рекомбинантната DNK технологија. Овие методи овозможуваат карактеризација на молекуларните дефекти кај таласемија хомозиготи и хетерозиготи и рана пренатална дијагноза кај парови со ризик за раѓање на болно дете.⁴⁸

6.2. Дентален третман кај пациентите со таласемија

За да обезбеди безбеден и ефикасен третман, пред да се започне со стоматолошката обработка на лице со таласемија, неопходно е стоматологот да располага со што повеќе информации за болеста. Типот и третманот на таласемија, степенот на оптовареност со железо, системските компликации, се важни информации за да се планира денталниот третман. Кај сите инвазивни интервенции, антибиотската профилакса е неопходна. Секогаш треба да се имаат во предвид хепаталните анализи и тестовите за коагулација. Седацијата / анестезијата е важен аспект. Таа треба да е внимателно планирана, за да се намалат интра и постинтервенциските компликации. Интервенциите треба да се минимално агресивни и што помалку трауматични за пациентите.

6.3. Споредба на резултатите од овој специјалистички труд, со резултати од истражувања од други држави

Резултатите од овој специјалистички труд се споредени со резултати од истражувачки трудови од Грција, Италија, Израел, Судан и Индија.

Во Грција E. Maragoudaki, E. Kanavakis и соработниците дале опис на 25 испитаници хетерозиготи за β -таласемија. Хематолошките параметри на Hb: 8.5-11.4 g/dl; MCV: 47-72 fl; MCH: 16-22 pg споредени со резултатите од овој специјалистички труд се нешто пониски, а вредностите за HbA₂ кои се движат од 3,4 до 8,8 и HbF: 6,2-23,2% споредени со вредностите за HbA₂ и HbF од испитаниците од овој специјалистички труд се повисоки.

⁴⁸ Трансфузиологијата во Македонија. Достапно на http://www.itm.org.mk/mk/MS_26.html

Domenico Dell'edera и Michele Benedetto од Италија опишуваат хетерозиготи за β -таласемија, опишани се 10 пациенти, односно 5 брачни парови каде 4 од 5 од испитаниците од женскиот пол се гравидни. Изнесените резултати за хематолошките параметри Hb: 9,2-16,7 g/dl; MCV: 58,8-85,2 fl; MCH: 19,4-27,2 на гравидните пациентки се споредени со резултатите кај испитаниците B012 и B016 дадени во прилогот, кои исто така се гравидни. Се забележува дека хематолошките параметри се приближно исти. HbF: 0,4-11,3% и HbA₂ : 1,3-4,4% одговараат на хематолошките карактеристики на β -таласемија минор.

Во Газа- Израел, Rami M. Al Haddadi, Maged Yassin и Manmoud Sirdah дале опис на 53 испитаници, деца хомозиготи за β -таласемија односно таласемија мајор. Хематолошките параметри RBC: $3,3 \pm 0,5 \cdot 10^{12}/L$; Hb: $8,0 \pm 1,0$ g/dl; MCV: $75,9 \pm 7,3$ fl; MCH: $24,1 \pm 2,3$ pg; одговараат со хематолошките параметри кај децата со таласемија мајор C001- C008 опишани во овој труд.

Во Судан Sana Eltahir Abdalla, Anwar A. Kordufani и Awad Abdelwahab опфаќаат 50 испитаници. Изложените резултати од хематолошките параметри за β -таласемија мајор и β -таласемија интермедија се: Hb: $7,3 \pm 1,3$ g/dl; MCV: $65,2 \pm 12,0$ fl; MCH: $21,3 \pm 6,7$ pg, а за β -таласемија минор се: Hb: $11,6 \pm 1,1$ g/dl; MCV: $75,8 \pm 7,3$ fl; MCH: $22,2 \pm 5,3$ pg. Резултатите се приближно исти со хематолошките параметри на испитаниците од овој специјалистички труд. Процентуалната застапеност кај испитаниците од Судан за β -таласемија минор е 36%, β -таласемија интермедија 32 %, β -таласемија мајор 18%, каде најголем дел од пациентите имаат β -таласемија минор, а малкумина се со тешка анемија односно Cooley-ова анемија. Резултатите од процентуалната застапеност на трите типови на β - таласемија од испитувањето во Судан споредени со процентуалната застапеност на типовите на β -таласемија од овој труд се слични само за минорниот тип на β -таласемија. Во овој труд процентуалната застапеност на β -таласемија интермедија е значително помала односно 6,9%, а застапеноста на β -таласемија мајор е повисока односно 27,6%.

Направена е и споредба на хематолошките параметри кај испитаници од Индија прикажани во International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science. Кај хомозиготите за β -таласемија HbA изнесува 10-30%, HbF: 70-90% и HbA₂ : 2-3%. Се забележува дека HbF е многу повисок во споредба HbF кај хомозиготите од

Струмичкиот регион. Хематолошките параметри кај пациентите со β -таласемија мајор изнесуваат MCV: 50-70 fl; MCH 12-20pg и Hb <7 g/dl, за β -таласемија интермедија MCV:50-80 fl; MCH: 16,24 pg и Hb: 7-10 g/dl и за β -таласемија минор MCV < 79 fl; MCH < 27 pg и Hb 9,1-15,3 g/dl. Кај хомозиготите за β -таласемија сите хематолошки параметри се малку пониски во споредба со хомозиготите за β -таласемија од овој специјалистички труд, додека параметрите од β -таласемија интермедија и β -таласемија минор се слични.

Во истражувањето на Natab и сор. кое опфаќа 54 пациенти со Таласемија мајор со возраст од 5-18 години, биле анализирани клиничките и радиолошки карактеристики. При тоа, лоша орална хигиена е регистрирана кај 60% и гингивитис кај 43%. Повеќе од половината имале фронтална аномалија, седлат нос и максимална протрузија. Дентална дисколорација и бледило на оралната мукоза била присутна кај 44% и 39%. Дентална болка била забележена кај 40%, а главоболка кај 29%.

При евалуацијата на 49 пациенти со Таласемија мајор, Hazza и сор. утврдиле забавена дентиција кај повеќе деца.

Истите проблеми ги имаат и пациентите со β -таласемија мајор вклучени во оваа истражување.

Денталните проблеми кај пациентите со таласемија се чести и не треба да се запоставуваат. Неопходни се превентивни програми кој ќе овозможат редовна и систематска грижа, со цел избегнување на компликациите.

7. ЗАКЛУЧОК

- Од спроведеното истражување и Анализата на податоците може да се потенцира присуство на многу карактеристични симптоми и клиничка манифестација на многу карактеристики, со што се потврдува теоретската рамка за таласемиите.
- Кај голем број на пациенти е забележан пад на вредноста за хемоглобинот, намалување на бројот на еритроцитите, како и нарушување на функцијата на хепарот, следена преку функционалните хепатални ензими.
- Резултатите покажуваат дека кај испитуваната група на пациенти се присутни голем број на коморбидитети кои се во согласност со податоците од светската литература.
- Постојат кардиоваскуларни нарушувања, нарушувања во растот, особено кај децата кои боледуваат од β -таласемија мајор, кај 3 пациенти е извршена спленектомија, постои нарушување во функцијата на ендокрините жлезди, а како последица од тоа се јавил дијабетес мелитус и други нарушувања кои се добро документирани.
- Терапијата која што е администрирана кај пациентите со β -таласемија мајор е од основен карактер, односно хелатори за вишокот на железо, и контунирани трансфузии на крв.

8. ПРИЛОГ

Име, презиме _____, матичен бр _____, Одделение _____															
1	Возраст (год)														
2	Пол: 0-М, 1-Ж														
3	Место на живеење														
4	Едукација 1)основно 2)средно, 3) високо														
5	Професија 0) ученик, 1) невработен 2) вработен														
6	Брачен статус 1)неженет/немажена 2)женет/мажена 3)разведен														
7	Телесна тежина(kg) _____, висина _____														
8	BMI (тежина/висина)														
9	Семејна анамнеза за В таласемија 1)Не, 2) да опис:														
10	Возраст при појава на први симптоми														
11	Време до дијагноза (месеци-години)														
12	Место на поставување на дијагноза														
13	Применети дијагностички методи														
14	Тип на Таласемија 1) Мајор 2)Минор, 3) Интермедија 4)Неутврдено														
15	Возраст при прва терапија														
16	Поранешни терапии														
17	Моментна терапија														
18	Контролни прегледи 0) месечно, 1) на 3 месеци. 2) на 6 месеци. 3) годишно 4) непознато														
19	Лабораториски наоди при последна контрола														
20	Други лаб отстапувања (Зголемена гликемија на гладно > 6.1 mmol L ⁻¹ триглицеридемија > 1.7 mmol /L,														
11	Пушење: 0-непушач; 1-поранешен пушач; 2-актуелен пушач														
12	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">КОМОРБИДИТЕТИ и КОМПЛИКАЦИИ</th> </tr> <tr> <td>Кардиолошки</td> <td>Хиперкоагулабилна состојба</td> </tr> <tr> <td>Остеопороза</td> <td>Тромбоемболичен настан</td> </tr> <tr> <td>Забавен раст</td> <td>Ендокринопатија-хипогонадизам</td> </tr> <tr> <td>Скелетни деформации</td> <td>Дијабетес</td> </tr> <tr> <td>Спленомегалија</td> <td>Друго</td> </tr> <tr> <td>Спленектомија</td> <td></td> </tr> </table>	КОМОРБИДИТЕТИ и КОМПЛИКАЦИИ		Кардиолошки	Хиперкоагулабилна состојба	Остеопороза	Тромбоемболичен настан	Забавен раст	Ендокринопатија-хипогонадизам	Скелетни деформации	Дијабетес	Спленомегалија	Друго	Спленектомија	
КОМОРБИДИТЕТИ и КОМПЛИКАЦИИ															
Кардиолошки	Хиперкоагулабилна состојба														
Остеопороза	Тромбоемболичен настан														
Забавен раст	Ендокринопатија-хипогонадизам														
Скелетни деформации	Дијабетес														
Спленомегалија	Друго														
Спленектомија															
13	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">КОМЕДИКАЦИЈА</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>	КОМЕДИКАЦИЈА													
КОМЕДИКАЦИЈА															

9. ЛИТЕРАТУРА

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005 Sep15;353(11):1135-46.
2. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of β -thalassemia major in North America. Blood 2004;104:34-39
3. Rich A. Studies on the Hemoglobin of Cooley's Anemia and Cooley's Trait. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1952;38(3):187-196
4. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004:14-34. Review
5. Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. Ann N Y Acad Sci 1998;850:251-259
6. Thalassemia International Organisation. Достапно на <http://www.thalassaemia.org.cy>
7. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:18-24. Review.
8. Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC, Gulbis B, Hopmeier P, Lena-Russo D, Romao L, Theodorsson E. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. Scand J Clin Lab Invest. 2007;67(1):39-69. Review
9. Vichinsky EP, Macklin EA, Waye JS, Lorey F, Olivieri NF. Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease. Pediatrics. 2005 Dec;116(6):e818-25.
10. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008 Jun;86(6):480-7
11. Modell B, Khan M, Darlison M, King A, Layton M, Old J, Petrou M, Varnavides L. A national register for surveillance of inherited disorders: beta thalassaemia in the United Kingdom. Bull World Health Organ. 2001;79(11):1006-13
12. Olivieri NF, Muraca GM, O'Donnell A, Premawardhena A, Fisher C, Weatherall DJ. Studies in haemoglobin E beta-thalassaemia. Br J Haematol. 2008 May;141(3):388-97

13. Touhami I, Fattoum S, Bibi A, Siala H, Messaoud T, Koubaa D, Mankai R, Bartagi Le Gallais D. The epidemiology of abnormal hemoglobins in Mediterranean high-level athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Apr;108(6):1075-81.
14. Efremov GD. Hemoglobinopathies in Yugoslavia: an update. *Hemoglobin*. 1992;16(6):531-44.
15. Efremov GD: Thalassemias and other hemoglobinopathies in the Republic of Macedonia. *Hemoglobin*, 31(1):1-15, 2007
16. Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 May 1;3(5):a011700.
17. Jarjour RA, Murad H, Moasses F, Al-Achkar W. Molecular update of β -thalassemia mutations in the Syrian population: identification of rare β -thalassemia mutations. *Hemoglobin*. 2014;38(4):272-6.
18. Xie F, Ye L, Chang JC, Beyer AI, Wang J, Muench MO, Kan YW. Seamless gene correction of β -thalassemia mutations in patient-specific iPSCs using CRISPR/Cas9 and piggyBac. *Genome Res*. 2014 Sep;24(9):1526-33.
19. Peixeiro I, Silva AL, Romão L. Control of human beta-globin mRNA stability and its impact on beta-thalassemia phenotype. *Haematologica*. 2011 Jun;96(6):905-13.
20. Shulman RG. Spectroscopic contributions to the understanding of hemoglobin function: implications for structural biology. *IUBMB Life*. 2001 Jun;51(6):351-7.
21. Sagar CS, Kumar R, Sharma DC, Kishor P. DNA damage: beta zero versus beta plus thalassemia. *Ann Hum Biol*. 2014 Dec 26:1-4.
22. Waseem F, Khemomal KA, Sajid R. Antioxidant status in beta thalassemia major: a single-center study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011 Oct-Dec;54(4):761-3.
23. Obaid JM, Abo El-Nazar SY, Ghanem AM, El-Hadidi AS, Mersal BH. Expression of CD55 on red blood cells of β -thalassemia patients. *Hemoglobin*. 2014;38(5):339-44.
24. Marongiu MF, Porcu S, Poddie D, Drabek D, De Wit T, Cao A, Ristaldi MS. Different switching patterns of β -thalassaemic mutations at the proximal and distal CACCC box of the human HBB (β -globin) gene. *Br J Haematol*. 2015 Aug 7.

25. Wajcman H, Labie D, Schapira G. Two new hemoglobin variants with deletion. Hemoglobin tours: Thr 87 (F3) deleted and hemoglobin St Antoine: Gly-Leu 74-75 (E18-19) deleted. Consequences for oxygen affinity and protein stability. *Biochim Biophys Acta*. 1973 Feb 21;295(2):495-504.
26. Brillet T, Baudin-Creuzat V, Vasseur C, Domingues-Hamdi E, Kiger L, Wajcman H, Pissard S, Marden MC. Alpha-hemoglobin stabilizing protein (AHSP), a kinetic scheme of the action of a human mutant, AHSPV56G. *J Biol Chem*. 2010 Jun 4;285(23):17986-92.
27. Torino AB, Gilberti Mde F, da Costa E, de Lima GA, Grotto HZ. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as indicative of iron deficiency in patients with anemia of chronic disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015 Mar-Apr;37(2):77-81.
28. Guo L, Kausar A, Old JM, Henderson SJ, Gallienne AE. Characterization of Hb Lepore variants in the UK population. *Hemoglobin*. 2015;39(1):58-61.
29. Taher AT, Othrock ZK, Uthman I, Cappellini MD. Thalassemia and hypercoagulability. *Blood Rev*. 2008 Sep;22(5):283-92.
30. Advani R, Sorenson S, Shinar E, Lande W, Rachmilewitz E, Schrier SL. Characterization and comparison of the red blood cell membrane damage in severe human alpha- and beta-thalassemia. *Blood*. 1992 Feb 15;79(4):1058-63.
31. Fucharoen S, Ketvichit P, Pootrakul P, Siritanaratkul N, Pankijagum A, Wasi P. Clinical manifestation of beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Nov-Dec;22(6):552-7.
32. Vrettou C, Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, Metaxotou-Mavrommati A, Basiakos I, Maragoudaki E, Stamoulakatou A, Papassotiriou I, Kattamis C. Molecular studies of beta-thalassemia heterozygotes with raised Hb F levels. *Hemoglobin*. 2000 Aug;24(3):203-20.
33. Tadmouri GO, Yüksel L, Başak AN. HbS/beta(del)-thalassemia associated with high levels of hemoglobins A2 and F in a Turkish family. *Am J Hematol*. 1998 Sep;59(1):83-6.

34. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. Clin Chem. 2000 Aug;46(8 Pt 2):1284-90. Review.
35. Abolhasani Foroughi A, Ghaffari H, Haghpanah S, Nazeri M, Ghaffari R, Bardestani M, Karimi M. Comparative study of radiographic and laboratory findings between Beta thalassemia major and Beta thalassemia intermedia patients with and without treatment by hydroxyurea. Iran Red Crescent Med J. 2015 Feb;17(2):e23607.
36. Sakran W, Levin C, Kenes Y, Colodner R, Koren A. Clinical spectrum of serious bacterial infections among splenectomized patients with hemoglobinopathies in Israel: a 37-year follow-up study. Infection. 2012 Feb;40(1):35-9.
37. Porter JB, Garbowski M. The pathophysiology of transfusional iron overload. Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Aug;28(4):683-701, vi
38. Yang G, Liu R, Peng P, Long L, Zhang X, Yang W, Tan S, Pan H, Long X, He T, Anderson L, Lai Y. How early can myocardial iron overload occur in beta thalassemia major? PLoS One. 2014 Jan;9(1):e85379.
39. Jankulovski N, Antovic S, Kuzmanovska B, Mitevski A. Splenectomy for haematological disorders. Prilozi. 2014;35(1):181-7. Ricchi P, Meloni A, Spasiano A, Giovanna Neri M, Rita Gamberini M, Cuccia L,
40. Caruso V, Gerardi C, Giuseppe D'Ascola D, Rosso R, Campisi S, Rizzo M, Terrazzino F, Vangosa AB, Chiodi E, Missere M, Mangione M, Positano V, Pepe A. Extramedullary hematopoiesis is associated with lower cardiac iron loading in chronically transfused thalassemia patients. Am J Hematol. 2015 Jul 30. doi:10.1002/ajh.24139.
41. Amoozgar H, Farhani N, Karimi M. Early echocardiographic findings in β -thalassemia intermedia patients using standard and tissue Doppler methods. Pediatr Cardiol. 2011 Feb;32(2):154-9.
42. Cao A, Galanello R. Effect of consanguinity on screening for thalassemia. N Engl J Med. 2002;347:1200-1202
43. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. Lancet. 2000;355:2051-2052

44. Anie KA, Massaglia P. Psychological therapies for thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev 2001;3:CD002890-CD002890
45. МАНУ. Достапно на <http://manu-icgib.mk/>
46. B Atanasovska, G Bozhinovski, L Chakalova, S Kocheva, O Karanfilski, and D Plaseska-Karanfiska: Molecular Diagnostics of β -Thalassemia. BJMG, 15(Suppl): 61–65, 2012.
47. B. Atanasovska, G. Bozhinovski, D. Plaseska-Karanfiska, L. Chakalova: Efficient Detection of Mediterranean β -Thalassemia Mutations by Multiplex Single-Nucleotide Primer Extension. PLoS ONE 7(10): e48167.
48. Трансфузиологијата во Македонија. Достапно на http://www.itm.org.mk/mk/MS_26.html